



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

INNESTI CUTANEI OMOLOGHI NEL TRATTAMENTO DELLE FERITE  
CRONICHE: ESPERIENZA DELLA CLINICA DERMATOLOGICA PISANA

RELATORE:

Dott.ssa Valentina Dini

CANDIDATO:

Andrea De Pascalis

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

# INDICE

## INTRODUZIONE

1. Ferite Croniche	
1.1 Definizione .....	pag. 3
1.2 Meccanismi patogenetici e varianti cliniche .....	pag. 3
1.3 Management terapeutico .....	pag. 7
2. Wound-Bed Preparation .....	pag. 13
3. Innesti Cutanei	
3.1 Classificazione degli innesti .....	pag. 18
3.2 Innesti omologhi o “da donatore”	
3.2.1 Basi scientifiche del loro impiego .....	pag. 22
3.2.2 Metodica di esecuzione .....	pag. 24
3.2.3 Decorso e complicanze .....	pag. 26

## MATERIALI E METODI

4. Innesti cutanei omologhi nelle Ferite Croniche: esperienza della U. O. Dermatologia dell’Università di Pisa .....	pag. 28
---	---------

DISCUSSIONE .....	pag. 35
-------------------	---------

CONCLUSIONI .....	pag. 51
-------------------	---------

BIBLIOGRAFIA .....	pag. 53
--------------------	---------

# INTRODUZIONE

## 1. FERITE CRONICHE

### 1.1 DEFINIZIONE

Una ferita è una soluzione di continuo della cute che si può definire cronica quando persiste da più di 42 giorni e/o tende a recidivare con frequenza.<sup>1</sup> L'ulcerazione implica una perdita di sostanza che a seconda della profondità può coinvolgere l'epidermide, il derma, l'ipoderma, i tendini, la fascia muscolare, il tessuto muscolare e le sottostanti strutture legamentose, ossee e/o cartilaginee. Un'ulcera cronica, inoltre, per definizione, mostra una scarsa tendenza alla guarigione spontanea e non procede attraverso un processo riparativo ordinato e tempestivo.<sup>2</sup>

### 1.2 MECCANISMI PATOGENETICI E VARIANTI CLINICHE

La natura di una ferita cronica è estremamente variabile, anche se nel mondo occidentale si incontrano più frequentemente ulcere legate a insufficienza venosa, arteriopatia o neuropatia (principalmente nella popolazione diabetica).

Le ulcere venose sono le più frequenti, rappresentando il 55% di tutte le lesioni croniche dell'arto inferiore, seguite poi dalle arteriose con il 10% del totale. Un dato interessante è che le lesioni miste (artero-venose) rappresenterebbero secondo alcune casistiche fino al 27% di tutte le lesioni dell'arto inferiore.<sup>3,4</sup>

Possiamo classificare le ulcere sulla base della loro eziologia in:

#### 1. Ulcere tipiche

- *Arteriose*: aterosclerosi, tromboangioite obliterante, malformazioni A-V, embolia
- *Venose*
- *Diabetiche*
- *Da pressione*

## 2. Ulcere atipiche

- *Vasculiti*: dei piccoli vasi (artrite reumatoide , Lupus Eritematoso Sistemico, sclerodermia, Sindrome di Sjogren, Sindrome di Behcet) ; dei vasi di medio e grande calibro (poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegener)
- *Metaboliche*: diabete, gotta, Malattia di Gaucher
- *Malattie ematologiche*: crioglobulinemia, sferocitosi ereditaria, drepanocitosi, talassemia , policitemia vera rubra, leucemia
- *Traumatiche*: iatrogene, da radiazioni
- *Neoplastiche*: epiteloma spinocellulare, epiteloma basocellulare, melanoma, micosi fungoide, cheratoacantoma, angioma, sarcoma Kaposi
- *Infezioni ed Infestazioni*: batteriche (ectima, difterite cutanea, linforeticolosi benigna), fungine (blastomicosi, micetoma), micobatteri (tubercolosi cutanea), punture d'insetto
- *Panniculiti*
- *Sarcoidosi*
- *Pioderma Gangrenoso*

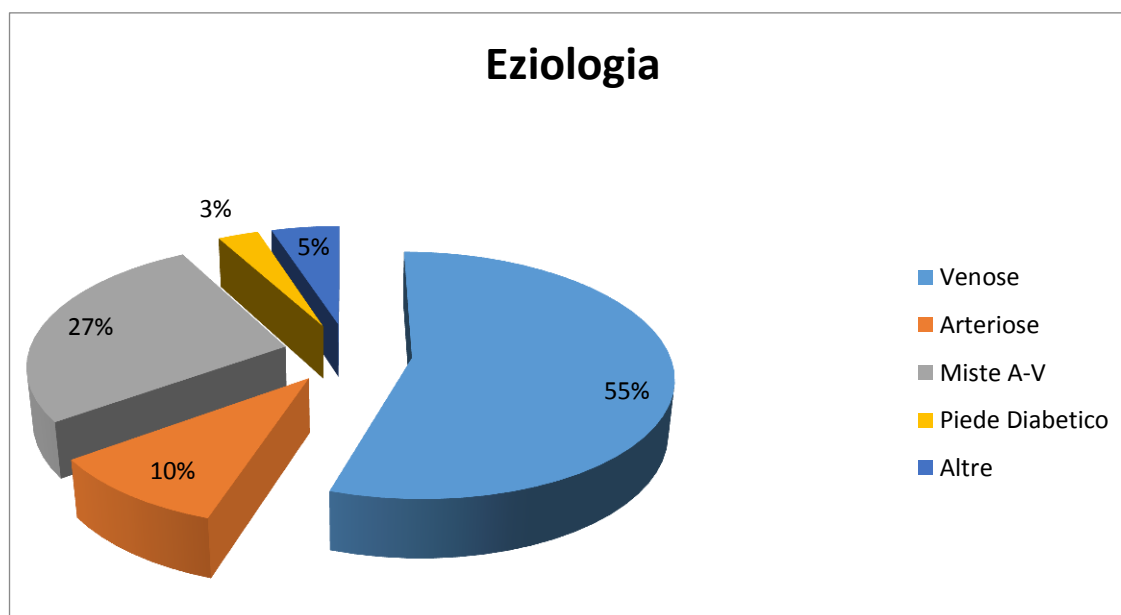


FIGURA 1. Eziologia delle ferite croniche

Nonostante questa notevole varietà eziologica, i meccanismi patogenetici alla base della cronicizzazione di una lesione cutanea sono spesso simili e chiamano in causa sia fattori sistemici (malnutrizione, ipossia tissutale secondaria a insufficienza venosa e/o arteriosa, iperglicemia diabetica, ecc.) che fattori locali, propri del letto di ferita.<sup>5,6</sup>

Il microambiente lesionale è di vitale importanza per il successo o il fallimento della guarigione. Le ferite croniche presentano comunemente dei potenti stimoli infiammatori tra cui la colonizzazione batterica, il tessuto necrotico, eventuali corpi estranei e l'ipossia tissutale locale che contribuiscono alla persistenza della lesione.<sup>5,7,8</sup> Anche l'edema tissutale è un fattore significativo, in quanto aumenta la distanza tra i capillari interferendo con la diffusione dell'ossigeno alle cellule;<sup>6</sup> da ciò si evince anche perché il bendaggio elasto-compressivo utilizzato per ridurre l'edema degli arti inferiori sia una misura cardine nella gestione delle ulcere venose.

Una ferita aperta viene colonizzata dalla flora batterica proveniente dalla cute circostante nel giro di 48h e tipicamente una lesione cronica presenta un tasso di colonizzazione elevato.<sup>9</sup> Sebbene gli studi condotti dimostrino che una concentrazione fino a  $10^5$  batteri per grammo di tessuto non interferisce col processo di guarigione<sup>10,11</sup>, i microorganismi stimolano una risposta infiammatoria nell'ospite con l'attivazione di leucociti che rilasciano proteasi e specie reattive dell'ossigeno (ROS)<sup>6,9</sup>. Il microambiente altamente pro-ossidativo che si viene a creare sembra essere il maggior responsabile dell'amplificazione e della persistenza del processo infiammatorio locale.<sup>6,12-15</sup> Oltre a danneggiare direttamente le membrane cellulari e la matrice extra-cellulare (ECM), i ROS interferiscono selettivamente con le vie di segnalazione implicate nell'espressione di fattori di trascrizione per chemochine pro-infiammatorie, citochine (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ed enzimi proteolitici (metalloproteinas di matrice [MMPs] e serina proteasi).<sup>6,10</sup> Componenti batterici, tra cui formil metionil peptidi e proteine di adesione extracellulare, contribuirebbero anche ad attenuare l'interazione tra le cellule dell'ospite e la matrice e ad amplificare la risposta infiammatoria.<sup>7,8</sup>

Una caratteristica nota delle lesioni croniche è il fatto che l'attività proteolitica prevale nettamente sui meccanismi di protezione tissutale.<sup>6,16-18</sup> Elementi cellulari normalmente presenti in un letto di ferita come cheratinociti, fibroblasti e cellule endoteliali aumentano la normale produzione di enzimi proteolitici, ma sono i mediatori richiamati dall'infiammazione, quali neutrofili e macrofagi, a spostare l'equilibrio tissutale

nettamente a favore della proteolisi, grazie principalmente a molecole quali catepsina G, attivatore urochinamico del plasminogeno ed elastasi neutrofila.<sup>18-20</sup>

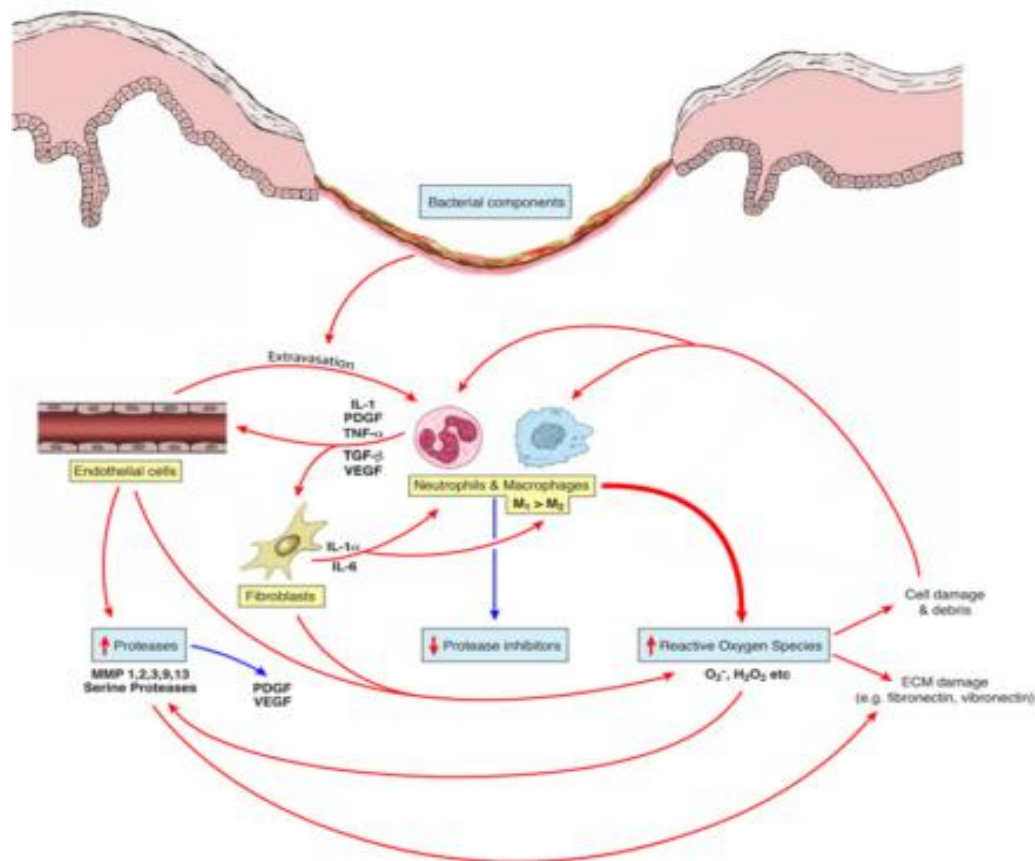


FIGURA 2. Meccanismi coinvolti nello sviluppo e nella persistenza delle ferite croniche

E' dimostrato che nelle ulcere venose croniche le citochine pro-infiammatorie aumentano sia l'espressione che l'attività di varie classi di MMP tra cui gelatinasi, collagenasi, stromelisine e MMP di membrana, mentre riducono l'espressione degli inibitori tissutali delle proteasi, creando quindi un ambiente in cui i mediatori della riparazione tissutale (come l'inibitore delle  $\alpha 1$ -proteasi, l' $\alpha 2$  macroglobulina e i

componenti dell'ECM quali fibronectina e vitronectina) vengono rapidamente degradati.<sup>6,19-21</sup> La distruzione dei componenti della matrice, cui si aggiunge il danno recato dalle proteasi anche a fattori di crescita quali PDGF e VEGF, potrebbe quindi spiegare il ritardo osservato nella riepitelizzazione delle lesioni croniche.<sup>15,22-24</sup>

Sono stati dimostrati anche altri meccanismi patogenetici, secondari però rispetto a quelli già descritti:

- l'iperproliferazione dei cheratinociti alla periferia di una lesione cronica può inibire la migrazione e l'apoptosi dei fibroblasti e dei cheratinociti stessi;<sup>25</sup>
- i fibroblasti presentano una morfologia alterata, una velocità di replicazione minore e sono meno responsivi ai fattori di crescita;<sup>26,27</sup>
- il rapporto tra cellule CD4/CD8 nelle ferite croniche è notevolmente più basso che nelle acute e questo sembra essere importante nella patogenesi delle ulcere diabetiche;<sup>28</sup>
- i livelli di importanti fattori di crescita, tra cui FGF e TGF- $\beta$ , sono notevolmente più bassi nelle lesioni croniche rispetto alle acute.<sup>29,30</sup>

### 1.3 MANAGEMENT TERAPEUTICO

La gestione terapeutica di una ferita cronica dipende dalla sua eziologia: ecco quindi una breve panoramica dei trattamenti specifici e non per le ulcere di più comune riscontro nella pratica clinica.

#### *Ulcere venose*

Le alterazioni emodinamiche presenti a livello venoso portano a una distensione del circolo capillare con danno sul tessuto endoteliale e passaggio di cellule nell'interstizio con conseguente sofferenza dei tessuti e formazione delle lesioni. Le ulcere venose interessano più di frequente la superficie mediale della gamba e possono avere varie dimensioni, estendendosi a volte anche a tutta la circonferenza dell'arto. I bordi delle lesioni sono generalmente di forma irregolare e il fondo dell'ulcera può presentare accumulo di fibrina come conseguenza dell'essudato più o meno intenso.

Lo standard di gestione per questo tipo di lesioni è la terapia elasto-compressiva. L'obiettivo è quello di raggiungere una pressione tra i 30 e i 40 mmHg ricorrendo a bendaggi multistrato.<sup>31</sup> Prima di procedere con tale approccio è bene escludere la coesistenza di un'insufficienza arteriosa mediante esame eco-colordoppler, onde evitare pericolose ischemie. La chirurgia può essere utile nei casi di insufficienza venosa superficiale pura<sup>32</sup> o di reflusso valvolare isolato.<sup>33</sup>

### *Ulcere arteriose*

Sono lesioni causate da una ridotta perfusione tissutale, che porta a ischemia e necrosi nella sede interessata. L'aterosclerosi costituisce la causa più frequente di ulcere arteriose, ma altri fattori come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e il fumo possono influenzare la gravità dell'arteriopatia. Le ulcere arteriose interessano più frequentemente la superficie laterale della gamba, sono di dimensioni ridotte e hanno bordi rotondeggianti con cute perilesionale atrofica e di aspetto lucido.

Il paziente arteriopatico richiede un intervento di rivascolarizzazione mediante angioplastica e stenting o bypass, al fine di ristabilire un adeguato apporto ematico. In più è imperativa una gestione globale della sua patologia aterosclerotica basata sul controllo del diabete mellito e/o dell'ipertensione arteriosa e sull'astensione dal fumo, possibilmente accompagnati da moderato esercizio fisico.

### *Ulcere neuropatiche*

La causa più comune di ulcere neuropatiche è il diabete. La neuropatia periferica e l'interessamento vascolare periferico sono spesso associati nel determinare le lesioni, che manifestano un alto rischio di infezione e di amputazione. In queste condizioni un minimo trauma è in grado di generare l'ulcerazione e la perdita della sensibilità, determinata dalla neuropatia diabetica, contribuisce a un difetto della deambulazione che porta a distribuire il carico plantare in modo scorretto con formazione di ipercheratosi in corrispondenza delle teste metatarsali.

La gestione di questo tipo di lesioni richiede un approccio multidisciplinare basato su: scarico delle forze meccaniche applicate sul piede durante la deambulazione mediante idonee calzature e ortesi, debridement periodico del letto di ferita, medicazioni locali atte a mantenere un ambiente favorevole alla guarigione, gestione dell'infezione,



rivascolarizzazione, fino all'amputazione nei casi estremi. Importanti misure preventive sono la correzione chirurgica di eventuali deformità ossee, il controllo del diabete, un'adeguata igiene e cura del piede, nonché la sua ispezione giornaliera.

### *Ulcere da pressione*

Sono più frequentemente presenti nel paziente geriatrico, disabile o affetto da malattia cronica. La pressione non è l'unico agente causale, ma entrano in gioco anche altri fattori tra cui frizione, forze di taglio, umidità, immobilizzazione prolungata, deficit di sensibilità e disturbi circolatori.<sup>34</sup> Le sedi più spesso coinvolte sono localizzate in corrispondenza di prominenze ossee e in particolare a livello sacrale e dei talloni.

Il trattamento di un'ulcera da pressione dovrebbe pertanto focalizzarsi sulla gestione globale del paziente (in termini fisici, psicologici e di stato nutrizionale), sulla gestione del carico applicato ai tessuti (mobilizzando periodicamente il paziente e utilizzando adeguati supporti "anti decubito") e non ultimo sulla cura dell'ulcera, intesa come debridement del tessuto necrotico, pulizia della ferita esclusivamente con soluzione salina (evitare antisettici), applicazione di medicazioni che mantengano il letto di ferita umido e pulito e la cute circostante asciutta e infine gestione della carica batterica prevenendo le infezioni.

### *Pioderma Gangrenoso*

E' una dermatosi neutrofila, rara, non infettiva, a eziologia sconosciuta, che si manifesta con lesioni singole o multiple, intensamente dolenti e che presentano un caratteristico orletto violaceo sul bordo dell'ulcera (*lilac ring*). Spesso si associa a malattie sistemiche come colite ulcerosa, morbo di Crohn, gammopatie, neoplasie, artrite reumatoide.

Le terapie utilizzate hanno caratteristiche immunomodulanti e possono includere: corticosteroidi, ciclosporina, micofenolato mofetile, sulfasalazina, dapsonsone, anticorpi monoclonali inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (anti-TNF $\alpha$ ).

### Medicazioni assorbenti

In passato si pensava che le ferite dovessero rimanere coperte con bendaggi occlusivi per andare incontro a una completa guarigione; oggi sappiamo che l'essudato di una ferita cronica contiene sostanze che possono ostacolare o ritardare il risanamento della lesione, per cui si sono sviluppate medicazioni avanzate che assorbono l'eccesso di essudato e, al contempo, migliorano l'ambiente biochimico del letto della ferita, favorendo l'azione dei fattori di crescita, la proliferazione e la migrazione cellulare. L'applicazione, già nei primi stadi, dei materiali assorbenti più idonei influenza positivamente l'intera evoluzione della lesione aumentando, così, la probabilità di successo di guarigione.

I criteri di scelta di una buona medicazione si basano sui seguenti presupposti (linee guida della Agency of Health Care Policy and Research 1994, rivisitate da L. Ovington nel 1999):

- il bendaggio deve mantenere un certo grado di umidità locale
- valutare clinicamente la medicazione in rapporto al tipo di ulcera
- preferire le medicazioni umide che mantengano asciutta la cute perilesionale
- utilizzare un bendaggio che controlli l'essudato senza provocare essiccamento del letto della lesione: un mancato controllo dell'essudato può provocare macerazione dei margini e un ulteriore deterioramento della ferita
- se possibile, prediligere medicazioni di facile applicazione che non richiedano di essere cambiate frequentemente
- riempire tutte le cavità della lesione per evitare una guarigione incompleta e un incremento della carica batterica; si deve evitare un riempimento eccessivo per non provocare danni al tessuto di granulazione neoformato poiché può ritardare la guarigione e ridurre la capacità di assorbimento della medicazione
- monitorare tutte le medicazioni, soprattutto quelle nella zona perianale che sono difficili da mantenere in situ.

Esistono molti tipi di medicazioni: le schiume, le idrofibre, le garze di cloruro di sodio cristallino, gli alginati di calcio, gli idrocolloidi, gli idrogel, i film adesivi, i film non adesivi e gli enzimi; la scelta del dispositivo più idoneo andrà fatta sulla base dell'eziologia e dello stato della lesione.

### Terapie chirurgiche: gli innesti

La crescente conoscenza della normale biologia della cute e delle sue alterazioni nelle lesioni croniche ha permesso di identificare proteine strutturali e molecole chiave che saranno il bersaglio delle terapie in un prossimo futuro. La ricerca in questo ambito ha condotto all'utilizzo di fattori di crescita topici che si sono rivelati però un insuccesso, sottolineando la complessa natura del processo di guarigione delle ferite, in cui la sostituzione di un singolo elemento non è sufficiente.<sup>29,35,36</sup>

Gli innesti di cute, d'altro canto, forniscono diversi fattori che possono ricondurre una lesione cronica sulla strada della guarigione e, a tal proposito, essi rappresentano una terapia di comprovata efficacia sia nelle ferite acute (ustioni) che croniche.<sup>37-41</sup> La cute è prelevata da un sito donatore e trasferita sulla ferita ricevente il cui letto sia stato adeguatamente preparato per favorire la successiva integrazione dell'innesto. Esso garantisce una copertura della lesione, ma così facendo crea anche un ambiente favorevole alla guarigione, proteggendo dalle infezioni e apportando tre componenti chiave: matrice extra-cellulare, cellule (cheratinociti e fibroblasti) e molecole bioattive (citochine, chemochine e fattori di crescita), che interagiscono tra loro in un processo di "reciprocità dinamica".<sup>37-39</sup>

Inoltre, nel caso di innesti di natura autologa, non si verifica una reazione immunitaria da parte dell'ospite, scongiurando il rischio di rigetto.<sup>42</sup>

Tuttavia la pratica degli innesti autologhi ha dei limiti: il prelievo da uno specifico sito può creare una seconda ferita e se poi il sito donatore è esso stesso coinvolto nella lesione primitiva o non può fornire materiale a sufficienza, bisognerà necessariamente pensare a delle soluzioni alternative.<sup>37,43,44</sup> La storia della chirurgia ricostruttiva fornisce numerosi esempi di sostituti cutanei, dagli innesti di origine animale (con cute suina o bovina) agli innesti omologhi con cute prelevata da cadavere.<sup>37</sup> Sfortunatamente, questi tipi di innesti non essendo autologhi innescano una reazione immunitaria nell'ospite che porta al rigetto, e sono anche associati a un rischio seppur minimo di trasmissione di malattie. Ciononostante, essi garantiscono un'adeguata copertura temporanea della ferita, limitando eventuali complicazioni prima che un innesto autologo o altre strategie terapeutiche possano essere messe in atto; ma affronterò meglio l'argomento degli innesti nei capitoli successivi di questa trattazione.

### Terapie avanzate: la bioingegneria

L'ingegneria tissutale ha dato origine a dei sostituti cutanei sempre più simili ai tessuti originali che favoriscono la guarigione ma senza la problematica del rigetto. Questi prodotti fungono innanzitutto da medicazioni protettive, che limitano la colonizzazione batterica e la perdita di fluidi, ma sono anche in grado di stimolare la guarigione. Presentano una struttura e una composizione variabile sulla base della porzione di cute che andranno a rimpiazzare.

I sostituti epidermici derivano solitamente dall'espansione in laboratorio di cheratinociti del paziente stesso fatti aderire o meno a un materiale di supporto prima di venire applicati sulla lesione. Al contrario, i sostituti dermici sono costruiti come matrici tridimensionali che mimano il comportamento dell'ECM; eventualmente possono incorporare anche cellule o molecole bioattive nella loro struttura. Esistono infine anche sostituti dermoepidermici ("bilayer") con caratteristiche miste.

L'obiettivo di questi materiali bioingegnerizzati è di fornire quei fattori chiave per la guarigione, che nel già citato concetto di "reciprocità dinamica", possano interagire tra loro per ricreare un microambiente lesionale orientato alla risoluzione.<sup>43</sup>

## 2. WOUND-BED PREPARATION

Il normale processo di guarigione di una ferita passa attraverso le quattro fasi di:

- *Coagulazione*: subito dopo il danno, per prevenire un sanguinamento eccessivo, si verifica una vasocostrizione nonché l'attivazione, adesione ed aggregazione piastrinica con rilascio di diversi mediatori solubili, tra cui fattori di crescita e di migrazione cellulare che saranno fondamentali nelle fasi successive.
- *Infiammazione*: si sviluppa nelle prime 24h dopo il danno e può durare fino a 2 settimane e anche più in caso di cronicizzazione della lesione. L'istamina e gli altri mediatori rilasciati dai mastociti sono responsabili degli aspetti caratteristici delle lesioni flogistiche (*rubor, tumor, dolor e calor*). La vasodilatazione che si verifica in questa fase permette alle cellule infiammatorie di giungere nella sede della lesione, per primi i neutrofili, seguiti poi dai mastociti: queste cellule sono fondamentali per eliminare i patogeni presenti nel letto di ferita nonché per degradare i cheratinociti e la matrice extra-cellulare danneggiata.
- *Proliferazione*: i protagonisti di questa fase sono i fibroblasti, richiamati in sede dai mediatori piastrinici e macrofagici; si fanno strada nella matrice extra-cellulare provvisoria secernendo enzimi proteolitici della superfamiglia delle metalloproteasi di matrice e contemporaneamente sintetizzano i componenti del tessuto di granulazione che includono collagene, elastina e proteoglicani. Il tessuto di granulazione rappresenta un derma provvisorio riccamente vascolarizzato, grazie all'intensa angiogenesi, ma disorganizzato, dato che le fibre collagene sono disposte casualmente. L'ultimo step di questa fase è l'epitelizzazione della lesione: le cellule epiteliali neoformatesi "scivolano" dai margini della lesione verso il suo centro andando a coprire il tessuto di granulazione.
- *Rimodellamento*: è la fase finale del processo di guarigione che si caratterizza per la maturazione del tessuto di granulazione nella cicatrice e per l'aumento della resistenza alla trazione dei tessuti, il tutto reso possibile da una modificazione nel tipo, nella quantità e nell'organizzazione del collagene.<sup>27,45,46</sup>

In una ferita cronica questa fisiologica sequenza risulta interrotta in uno o più punti.<sup>47</sup> L'obiettivo che si prefigge il clinico è quello di ricondurre la lesione sulla giusta via della guarigione, attraverso un approccio globale ma pure analitico ai suoi caratteri patologici. Questo è infatti il concetto di wound-bed preparation (WBP) secondo il dottor Vincent Falanga, esperto mondiale nel campo delle lesioni cutanee croniche: "...una gestione globale delle ferite per accelerarne la guarigione endogena o aumentare l'efficacia delle terapie".<sup>25</sup>

Gli aspetti essenziali su cui si focalizza la WBP sono quattro: tessuto e suo management, infezione o infiammazione, macerazione ed equilibrio dei fluidi, ed infine avanzamento dell'epidermide sulla ferita. Questi quattro aspetti affrontati nella WBP possono essere facilmente ricordati ricorrendo all'acronimo **TIME** (Tabella 1).

- **T per tessuto:** ovvero la rimozione del tessuto non vitale o francamente necrotico dal letto della ferita. Questa procedura è fondamentale per ridurre il numero di microrganismi, le tossine ed altre sostanze che possono inibire il processo di guarigione stimolando l'infiammazione e ritardando la granulazione e l'epitelizzazione.<sup>48,49</sup> Inoltre la rimozione del tessuto devitalizzato o necrotico, definita come debridement, permette di asportare le cellule senescenti dal letto di ferita e le cellule non migranti dai margini dell'ulcera garantendo anche una maggior disponibilità di fattori di crescita, così da accelerare la fisiologica guarigione.<sup>50</sup> Nella pratica clinica le tecniche di debridement impiegate sono numerose, ma possono essere raggruppate in cinque categorie: autolitico, enzimatico, chirurgico, biologico e meccanico, ciascuno con i propri limiti e vantaggi; la scelta ricadrà su una metodica piuttosto che su un'altra in base alle caratteristiche della lesione e delle sue aree necrotiche, considerando anche la compliance del paziente.<sup>51</sup> Un adeguato debridement è il primo ed essenziale passo verso la guarigione di una ferita cronica.
- **I per infezione/infiammazione:** una ferita, essendo per definizione una soluzione nella continuità della cute, costituisce un terreno ideale per la moltiplicazione dei germi, spesso favorita dalla presenza di tessuto necrotico. La microbiologia di una ferita è un aspetto molto importante, dal momento che i batteri possono influenzarne negativamente il processo di guarigione, allungando ad esempio la

fisiologica fase infiammatoria. Inoltre i batteri presenti nella lesione, consumando ossigeno e glucosio, determinano anossia tissutale che sommata a un basso pH favorisce la lisi cellulare.<sup>52</sup> Nelle ferite acute questa è una problematica di minore importanza, mentre è stata ampiamente studiata nelle ulcere, sviluppando il concetto di “bioburden”, traducibile come “carica batterica”, intesa però come il carico metabolico imposto dai batteri stessi nel letto della ferita.<sup>53</sup>

Sulla base della carica batterica, della virulenza dei patogeni coinvolti e delle difese immunitarie dell'ospite si possono sviluppare quattro differenti condizioni, che possono anche succedersi temporalmente nella medesima ferita: *contaminazione, colonizzazione, colonizzazione critica ed infezione*.

Per *contaminazione* si intende la semplice presenza nella lesione di microrganismi che non sono in attiva replicazione.

Con *colonizzazione* si indica invece la presenza di microrganismi che si replicano senza però danneggiare l'ospite, e tra questi rientrano anche i comuni commensali della cute che in molte circostanze hanno dimostrato d'altro canto di incrementare la probabilità di guarigione delle ferite.

La *colonizzazione critica* corrisponde invece ad una importante presenza di batteri in attiva replicazione che provocano effettivamente un ritardo nella guarigione della ferita.<sup>54,55</sup>

Infine vi è la vera e propria *infezione* ovvero la presenza di microrganismi in attiva replicazione accompagnata da danno tissutale.

Il controllo delle infezioni costituisce un tema centrale nel trattamento delle lesioni croniche. La terapia si basa sull'impiego locale di antisettici (antimicrobici aspecifici che agiscono su più siti bersaglio del microrganismo) seguita o meno dall'applicazione di antibiotici (antimicrobici che agiscono su specifici siti bersaglio); l'utilizzo degli antibiotici viene riservato nei casi in cui sono presenti i segni clinici di infezione, per ridurre al minimo il rischio di farmaco-resistenza.

- **M per macerazione:** sta ad indicare come nella preparazione del letto di ferita, una fase importante sia il riequilibrio del bilancio dei fluidi. Un eccesso di essudato può favorire la colonizzazione batterica ed ostacolare il processo di guarigione, poiché esso contiene sostanze che degradano le proteine della matrice extracellulare, inibiscono la proliferazione cellulare e bloccano l'azione

dei fattori di crescita.<sup>25</sup> Da evitare è anche un'eccessiva disidratazione dei tessuti: è ormai dimostrato come un ambiente umido, favorendo la migrazione dei cheratinociti e la conseguente riepitelizzazione, arrivi ad accelerare anche del 50% il processo di guarigione della ferita rispetto alla semplice esposizione all'aria.<sup>56</sup>

Attualmente non esistono medicazioni avanzate che siano in grado di rispondere a tutte le esigenze, ma sono disponibili diverse soluzioni con caratteristiche specifiche per i vari tipi di ferita: la scelta del tipo di medicazione deve basarsi sulle condizioni globali del paziente e sull'osservazione clinica della ferita, ma in genere in una lesione cronica sono da preferire medicazioni ad alto grado di assorbenza o bendaggi compressivi che contribuiscono alla rimozione dell'essudato in eccesso, limitandone gli effetti negativi, ed al tempo stesso mantengono umido il microambiente accelerando la guarigione della ferita.

- **E per epidermide:** l'aspetto dei margini di una ferita e della cute perilesionale è il principale indice di progressione del processo di riepitelizzazione. L'assenza di migrazione epidermica potrebbe essere dovuta alla presenza di cellule non responsive o senescenti e ad alterazioni dell'attività delle proteasi che degradano la matrice extracellulare non appena si forma; un margine sottominato potrebbe invece essere un segno di colonizzazione critica o di infezione. Da ciò si evince l'importanza del monitoraggio clinico di una lesione cronica, per poter intervenire con debridement, medicazioni bioattive, innesti cutanei o terapie adiuvanti e correggere al più presto il difetto che arresta il normale processo di guarigione.<sup>57</sup>



TABELLA 1. Wound-Bed Preparation

COMPONENTI	PROBLEMI	SCOPO	AZIONI
<b>Management del tessuto</b>	Il tessuto necrotico altera la valutazione dell'ulcera, favorisce l'infezione e il danno da parte delle metalloproteasi.	Ridurre il tessuto necrotico per ristabilire un buon letto della ferita.	Debridement: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chirurgico</li> <li>• meccanico</li> <li>• autolitico</li> <li>• biologico</li> <li>• enzimatico</li> </ul>
<b>Controllo dell'infezione</b>	Biofilm: rilascio di tossine batteriche, infiammazione e immunosoppressione.	Ristabilire il bilancio batterico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riconoscere la colonizzazione critica e l'infezione</li> <li>• Attuare medicazioni antimicrobiche topiche ed antibiotici orali.</li> </ul>
<b>Equilibrio dell'essudato</b>	L'eccessiva essudazione provoca macerazione. La secchezza inibisce l'attività cellulare e promuove la formazione di escare.	Bilancio dell'essudato: stimola i fattori di crescita, le citochine e la proliferazione cellulare.	Dipende dal grado di essudazione: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicazioni assorbenti o meno</li> <li>• Medicazioni biologiche</li> <li>• Pressione negativa</li> <li>• Terapia sistemica di edema e infiammazione</li> <li>• Bendaggi compressivi</li> </ul>
<b>Promuovere la riepitelizzazione</b>	Il tessuto necrotico costituisce una barriera così come la presenza di calli e ipercheratosi.	Promuovere la riepitelizzazione dal bordo e la contrazione dell'ulcera.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rimuovere il tessuto necrotico</li> <li>• Rimuovere il callo e l'ipercheratosi</li> <li>• La pressione negativa favorisce la contrazione dell'ulcera</li> <li>• Medicazioni avanzate e innesti</li> </ul>

### 3. INNESTI CUTANEI

Per innesto si intende il trasferimento di una porzione di tessuto (privato di tutte le connessioni vascolari) dalla sua sede di origine ad un'altra sede.<sup>58</sup>

L'origine di questa pratica è attribuita ai chirurghi Indù, che già nell'800 a.C. erano soliti trattare con lembi cutanei liberi le mutilazioni nasali, inflitte come punizione per il furto e l'adulterio.<sup>59</sup> Dopo diversi secoli di tentativi più o meno riusciti, è però nell'Europa del XVIII secolo che gli innesti cutanei si diffondono nella pratica medica, rappresentando ancora oggi il gold standard per ricoprire ampie aree andate incontro a perdita di tessuto cutaneo.

#### 3.1 CLASSIFICAZIONE DEGLI INNESTI

Gli innesti cutanei possono essere classificati sulla base della loro origine biologica, in relazione al sito anatomico del prelievo e del trapianto ed in base allo spessore del tessuto prelevato.<sup>60</sup>

Dal punto di vista dell'origine biologica dell'innesto si distinguono:

- innesti autologhi (*autografts*): il donatore ed il ricevente sono lo stesso soggetto;
- innesti omologhi (*allografts*): il donatore ed il ricevente sono soggetti differenti appartenenti alla stessa specie (la donazione è in genere da cadavere);
- innesti eterologhi (*xenografts*): il donatore ed il ricevente appartengono a specie diverse.

Gli innesti eterologhi prevedono l'utilizzo di cute di origine suina che viene impiegata, analogamente ad una medicazione avanzata, come copertura temporanea della lesione con lo scopo di fornire uno stimolo biologico al letto di ferita e promuovere la formazione del tessuto di granulazione. E' da sottolineare come anche gli innesti omologhi svolgano una funzione transitoria, infatti, a meno che il paziente non sia fortemente immunosoppresso, vanno incontro a rigetto nell'arco di un breve periodo; tali innesti sono quindi impiegati generalmente per rivestire ampie aree di cute e ristabilire temporaneamente la barriera cutanea, mentre soltanto gli innesti autologhi possono garantire un attecchimento definitivo.<sup>61,62</sup>

In relazione alle sedi anatomiche del sito donatore/ricevente si distinguono:

- innesti isotopici: il sito donatore e quello ricevente sono analoghi (es. il trasferimento di cute da un braccio all'altro);
- innesti ortotopici: il sito donatore e quello ricevente non sono analoghi ma si tratta dello stesso tipo di tessuto;
- innesti eterotopici: il tessuto del sito donatore è diverso rispetto a quello del sito ricevente.

La terza classificazione è quella che fa riferimento alla quota di derma prelevata durante l'asportazione del tessuto ed è forse la più importante nella pratica clinica; si parla infatti di:

- innesti a tutto spessore o *full-thickness skin grafts* (FTSG): definiti anche “Wolfe-Krause grafts”, hanno uno spessore superiore agli 0,6 mm e sono composti dall'epidermide e dall'intero derma con le strutture annessiali;
- innesti a spessore parziale o *split-thickness skin grafts* (STSG): sono costituiti da epidermide e da una parte di derma di spessore variabile, che permette di suddividerli in:
  - innesti sottili o “di Thiersch-Ollier” che hanno uno spessore di 0,15-0,3 mm e sono costituiti dall'epidermide e dalla parte più superficiale del derma;
  - innesti ad un terzo di spessore o “di Blair-Brown” che hanno uno spessore di 0,3-0,45 mm e sono costituiti dall'epidermide e dal terzo superiore del derma;
  - innesti a due terzi di spessore o “di Padgett” che hanno uno spessore di 0,45-0,6 mm e sono costituiti dall'epidermide e dai due terzi superiori del derma

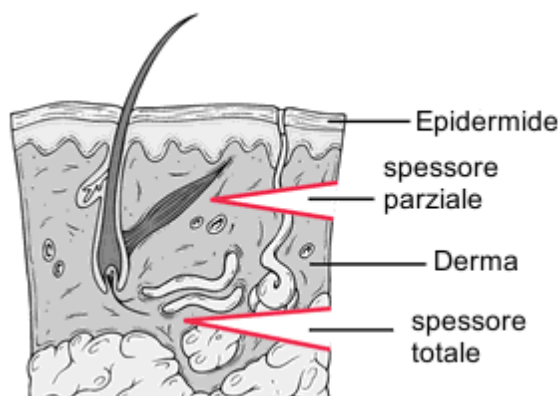


FIGURA 3. Rappresentazione della profondità degli innesti split-thickness e full-thickness.

A queste due grosse tipologie possiamo aggiungere anche gli innesti con sostituti cutanei, gli innesti epidermici o *Pure Epidermal Sheet Grafts* (PESG) e gli innesti composti o *Composite Grafts* (CG), costituiti da almeno due tessuti tra: cute, tessuto adiposo, cartilagine, tessuto muscolare o osseo.<sup>63,64</sup>

Ciascun tipo di innesto presenta caratteristiche ed indicazioni notevolmente differenti, nonché vantaggi e svantaggi del suo utilizzo (Tabella 2). Le differenze cominciano già dal sito donatore a livello del quale effettuare il prelievo, infatti per innesti a basso e medio spessore si ricorre alle cosce, ai glutei e all'addome, mentre per quelli più spessi si prediligono zone dove la cute è di norma più morbida e uniforme come la piega del gomito, la superficie interna del braccio, etc.<sup>65</sup>

Gli innesti a tutto spessore (FTSG) vengono impiegati in genere per lesioni cutanee profonde che si estendono fino alla fascia e per lesioni del volto in particolare a livello del naso, delle palpebre o delle orecchie poiché garantiscono un miglior risultato estetico, dal momento che non vanno incontro a retrazione e rimangono morbidi ed elastici; tuttavia la probabilità di attecchimento è inversamente proporzionale al loro spessore, pertanto essi non sono indicati per tessuti avascolari, come ad esempio ossa esposte, in quanto tali tessuti non possono fornire un supporto vascolare adeguato per garantire la vitalità dell'innesto.

Gli innesti a spessore parziale (STSG) sono utili nel trattamento delle ulcere, poiché il loro minore spessore richiede un supporto vascolare ridotto, inoltre questi innesti possono essere utilizzati per coprire anche ampie lesioni per le quali la guarigione per seconda intenzione risulterebbe troppo lenta. Gli innesti epidermici, infine, trovano indicazione

nel trattamento della vitiligine e delle ulcere croniche di piccole dimensioni. Occorre però precisare che quanto più è sottile l'innesto, tanto più scadente sarà il risultato estetico e funzionale, perché il *thin-thickness graft*, nel tempo, tende a retrarsi, a cambiare colore e ad assumere un aspetto simil-cicatriziale.<sup>66-69</sup>

Infine, già citati nel capitolo introduttivo sulle terapie delle lesioni croniche, sono i sostituti cutanei bioingegnerizzati, che oggi trovano un impiego sempre più largo nella pratica clinica. Essi hanno risolto uno dei problemi più importanti legati alla pratica degli innesti, quale la disponibilità di tessuto donatore: da un'area di pochi mm di cute infatti si può ottenere in un breve periodo di tempo una superficie tale da rivestire gran parte del corpo di un uomo; nonché hanno risolto i problemi legati al rischio infettivo ed immunologico dei vari innesti, poiché le colture vengono create con cheratinociti autologhi.<sup>70,71</sup> E' necessario però sottolineare come essi abbiano un ruolo principalmente nel fornire una copertura transitoria, e i fattori di crescita necessari, per la guarigione di una lesione, ma non siano in grado di sostituire i tradizionali innesti autologhi a causa di varie difficoltà tra le quali: la ridotta vascolarizzazione, la fibrosi ai margini dell'innesto ingegnerizzato, la mancanza degli annessi cutanei, i tempi della crescita cellulare delle colture in vitro, le scarse riserve di cellule staminali, la persistenza di cellule negli innesti eterologhi (anche se purificati), la biocompatibilità, le proprietà meccaniche e i costi.<sup>72</sup> In ogni caso, per quanto riguarda le modalità di realizzazione dei sostituti cutanei essi si possono ottenere tramite colture in vitro, come la coltura cellulare su supporti di materiali biocompatibili, oppure in vivo, impiantando i surrogati tissutali direttamente sul paziente. Le cellule staminali epidermiche da coltivare si prelevano direttamente dai follicoli dei capelli, eliminando la necessità di eseguire una biopsia, inoltre vi è anche la possibilità di conservare sia i cheratinociti che il tessuto coltivato attraverso la crioconservazione. Come ho già detto in precedenza, ricordo che i differenti sostituti vengono classificati in base alla composizione in analoghi epidermici, dermici o dermo-epidermici.<sup>73,74</sup>

TABELLA 2. Vantaggi e svantaggi dei STSG e dei FTSG

Innesto a spessore parziale (STSG)	Innesto a tutto spessore (FTSG)
<b>Vantaggi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facile e veloce da prelevare.</li> <li>• Lo spessore è uniforme e la superficie di taglio è liscia.</li> <li>• Ha maggiori probabilità di successo anche in un letto di ferita contaminato.</li> <li>• Il sito donatore guarisce rapidamente e spontaneamente e può essere riutilizzato dopo 1-2 mesi.</li> </ul>	<b>Vantaggi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tende meno a contrarsi.</li> <li>• E' più resistente allo stress meccanico.</li> <li>• Lo strato sottocutaneo che si sviluppa sotto l'innesto genera una superficie mobile e non in tensione.</li> <li>• Mantiene il proprio colore.</li> </ul>
<b>Svantaggi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tende maggiormente a contrarsi (circa del 30%).</li> <li>• Può subire imprevedibili cambi di colore (iper- o ipopigmentazione).</li> </ul>	<b>Svantaggi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Può attecchire solamente in un letto di ferita non contaminato e adeguatamente vascolarizzato.</li> <li>• L'area donatrice guarisce più lentamente e con un maggior rischio di complicanze.</li> </ul>

### 3.2 INNESTI OMOLOGHI O "DA DONATORE"

Ricordiamo che per definizione in un innesto omologo il tessuto cutaneo viene trasferito da un individuo ad un altro nell'ambito della stessa specie (uomo-uomo), mentre parlando di innesti autologhi si fa riferimento ad un trasferimento di cute da un sito donatore ad uno ricevente nel medesimo individuo.

#### 3.2.1 BASI SCIENTIFICHE DEL LORO IMPIEGO

La medicazione ideale per il trattamento di una ferita dovrebbe avere alcune caratteristiche fondamentali, tra cui aderenza, traspirazione, elasticità, effetto barriera nei confronti dei batteri, assenza di tossicità ed immunogenicità, attività emostatica, facilità di applicazione e rimozione, una conservazione di lunga durata e facile logistica, e da non ultimo, un costo ragionevole.<sup>75</sup> Gli innesti da donatore possiedono tutte, o quasi, queste caratteristiche.<sup>76</sup> Per di più, aderendo al letto della lesione, non agiscono

semplicemente da copertura meccanica, bensì realizzano un microambiente che stimola le difese immunitarie dell'ospite, controllando la proliferazione batterica.<sup>77,78</sup>

A tal proposito, uno studio realizzato da Bartholdson ha dimostrato come l'utilizzo di cute prelevata da cadavere possa ridurre l'impiego di altre medicazioni, senza per questo aumentare il rischio di infezione o aggravarla se già presente.<sup>79</sup>

Nonostante si tratti di un trapianto a tutti gli effetti, la cute impiegata non "attecchisce", nel senso tradizionale del termine: nel giro di 15-20 giorni (o talvolta anche più) il sistema immunitario dell'ospite degrada l'innesto, e questo viene sostituito da tessuto di granulazione; un ottimo risultato ai fini della guarigione.

Tutto ciò è stato dimostrato in diversi studi in vivo e in vitro. Secondo Oliver, sebbene l'innesto non sopravviva, esso è in grado di modulare la proliferazione e la differenziazione dell'epitelio rigenerativo.<sup>80</sup> In un altro studio Omi ha collocato un innesto omologo su un autologo a sua volta posto su un'ustione, osservando che nei campioni biotici prelevati dalla lesione a 4 giorni dall'intervento la giunzione dermo-epidermica dell'omo-innesto era interrotta dalla migrazione di cellule epiteliali originate dall'epidermide dell'auto-innesto, nonché da propaggini del derma ricevente. A 4 settimane, infine, il tessuto di granulazione aveva completamente coperto la lesione, rimpiazzando la cute applicata.<sup>81</sup> Possiamo citare anche Rivas-Torres, secondo cui le lesioni che avevano ricevuto un innesto omologo si presentavano meno eritematose e con maggiori probabilità di normo-pigmentazione e rapida guarigione rispetto ai controlli.<sup>82</sup>

Alla luce di queste ed altre ricerche possiamo quindi affermare che gli innesti da donatore hanno innumerevoli vantaggi.<sup>83-87</sup> Questo tipo di trattamento:

1. limita le infezioni e mantiene deterso il fondo della lesione;
2. riduce la perdita di acqua, elettroliti e proteine;<sup>88</sup>
3. riduce il dolore, migliorando la deambulazione del paziente;
4. evita il ricorso ad auto-innesti;
5. influisce positivamente sullo stato psico-fisico dell'individuo, migliorandone la qualità di vita.

Da un punto di vista pratico, le applicazioni degli innesti omologhi descritte in letteratura sono numerose, dalle lesioni cutanee acute (ustioni) alle croniche.<sup>89</sup> In questo ambito

sono stati compiuti studi che hanno descritto i vantaggi degli omo-innesti in diversi tipi di ulcere: diabetiche, arteriose, venose, post-traumatiche, da calcifilassi, da puntura di insetto, sclerodermiche, da pressione, vasculitiche, da linfedema, da pioderma gangrenoso e ad eziologia mista diabetiche-venose e artero-venose.<sup>90-92</sup>

L'utilità degli innesti si è osservata soprattutto nelle lesioni con strutture tendinee e/o ossee esposte: i ricercatori hanno notato che il tessuto di granulazione che fa seguito alla degradazione dell'innesto copre completamente l'osso e i tendini, prevenendone l'essiccazione e aumentando le possibilità di recuperare queste importanti strutture. Tutto ciò potrà essere efficace solo dopo un accurato debridement che rimuova il tessuto necrotico presente, e questo vale per tutte le lesioni croniche che ci avviciniamo a trattare con un innesto, secondo quelli che sono i capisaldi della Wound-Bed Preparation, precedentemente descritti.

Possiamo citare, infine, un'altra applicazione, descritta da Carucci, meno frequente, ma comunque importante, degli innesti da donatore: nella chirurgia microscopica di Mohs. Questa tecnica è utilizzata per l'asportazione di lesione neoplastiche cutanee che spesso insorgono in sedi esteticamente importanti, come il naso. Il processo di guarigione dei difetti tissutali esito dell'intervento può essere accelerato dalla formazione di tessuto di granulazione, indotta dall'innesto.<sup>93</sup>

### 3.2.2 METODICA DI ESECUZIONE

La cute utilizzata negli innesti proviene da Centri di conservazione della cute dislocati su tutto il territorio nazionale che si occupano di verificare specifici criteri di idoneità del materiale, nonché di conservarlo adeguatamente. Tra i criteri verificati rientrano il consenso alla donazione degli organi e tessuti, le caratteristiche macroscopiche del tessuto cutaneo, quali dimensioni, spessore minimo, ecc nonché il controllo di sterilità mediante indagini sierologiche e microbiologiche.

La Regione Toscana con propria delibera del gennaio 1998 ha istituito presso l'Istituto di Scienze Dermatologiche dell'Università degli Studi di Siena una Banca Regionale dei Tessuti e delle Cellule, in grado di allestire e conservare i lembi cutanei da impiegare a scopo di trapianto.



Una volta verificati i requisiti minimi di idoneità (non opposizione alla donazione e caratteristiche clinico-morfologiche del donatore), la cute viene solitamente prelevata dal dorso o dalla coscia del soggetto, utilizzando un dermatomo che permette di ottenere dei lembi cutanei di 0,3 – 0,5 mm di spessore. Tali lembi vengono innanzitutto messi in contatto con una soluzione di antibiotico, quindi incubati con una soluzione di glicerolo al 15% per 3 ore e infine conservati in azoto liquido a -80° C, nel caso della *cute crioconservata*, oppure dopo la fase di disinfezione con antibiotico possono essere messi in contatto progressivamente con una soluzione di glicerolo al 50% per un periodo di 3 ore, poi con una soluzione di glicerolo al 75% per altre 3 ore, quindi con una soluzione di glicerolo all' 87% per ulteriori 3 ore, ottenendo così della *cute glicerolizzata* che viene infine conservata nella Banca della cute ad una temperatura variabile tra 4 e 8°C.

A differenza della cute fresca, che è utilizzabile solo entro pochi giorni, perché con il passare delle ore diminuisce progressivamente la vitalità delle cellule, la cute crioconservata e quella glicerolizzata possono essere utilizzate anche dopo molti mesi dalla loro preparazione.

In genere la cute crioconservata dà migliori risultati rispetto alla glicerolizzata, perché, una volta scongelata e ricostituita, mantiene intatta la sua vitalità e può essere facilmente integrata nel letto dell'ulcera.

La cute glicerolizzata, viceversa, non è vitale, ma mantiene comunque intatte le sue caratteristiche strutturali e meccaniche, risultando un'ottima medicazione biologica.

Talvolta la cute viene sottoposta a un trattamento di asportazione dell'epidermide, in modo da ottenere il cosiddetto *DED* (Derma DeEpidermizzato).

Prima dell'utilizzo il materiale crioconservato viene ricostituito in soluzione salina, o PBS sterile, tiepida per almeno 30-60 minuti.

A questo punto segue la fondamentale fase del *meshing*: la cute da utilizzare viene fatta passare attraverso un dermatomo a manovella che vi pratica dei microfori. Questa operazione ha una duplice finalità: da un lato permette di aumentare le dimensioni del campione utilizzato, espandendo la cute anche di un rapporto di 1 a 9 (ma più spesso di 1:1,5 o 1:3) e dall'altro consente all'essudato che si forma nella lesione di evacuare attraverso i microfori realizzati nell'innesto, evitando possibili sovrainfezioni delle raccolte. Inoltre una cute "meshata" si adatta meglio alle irregolarità del letto di ferita.

Prima di applicare l'innesto è necessario eseguire un'accurata detersione della ferita con Betadine soluzione e debridement con curette per rimuovere il tessuto necrotico presente. Si procede quindi fissando la cute con steril strip.

Infine si medica con una medicazione avanzata a captazione batterica e si applica un bendaggio a due strati.

Ricordiamo che presupposti per la riuscita dell'innesto sono l'assenza di infezione del sito di lesione e la presenza di tessuto di granulazione che sta ad indicare la vitalità dei tessuti e l'inizio di un processo di guarigione spontaneo che andremo a stimolare con il nostro intervento.

### 3.2.3 DECORSO E COMPLICANZE

Il destino inevitabile di un innesto omologo è di essere rigettato dal soggetto ricevente.

Data l'incompatibilità in termini di MHC (Complesso Maggiore di Istocompatibilità) esistente, il sistema immunitario dell'ospite riconosce come estranea la cute applicata e di conseguenza la distrugge nel giro 10-14 giorni.<sup>94</sup>

Dal momento che durante la procedura di innesto non si creano chirurgicamente delle anastomosi vascolari, non è possibile avere una reazione di rigetto iper-acuta come invece può avvenire nei trapianti di organo solido; tuttavia già nei primi giorni, grazie all'abbondanza di fattori di crescita e angiogenetici presenti nel letto di ferita, si creano delle nuove connessioni vascolari tra la lesione ricevente e la cute applicata. Ciò comporta il passaggio nel circolo dell'ospite di antigeni riconosciuti come estranei e si innesca una reazione immunitaria di rigetto che possiamo quindi definire acuta.

I mediatori chiamati in causa sono differenti: nell'ambito dell'immunità innata, polimorfonucleati, macrofagi e cellule dendritiche rilasciano citochine e proteine di fase acuta che innescano una risposta infiammatoria locale; contemporaneamente le cellule dendritiche del donatore migrano dall'innesto verso gli organi linfatici secondari del ricevente, dove agiscono da Cellule Presentanti l'Antigene (APC) e, in conseguenza della già citata incompatibilità MHC, attivano una risposta immunitaria adattativa mediata da linfociti T CD4+ e CD8+, che sembrano essere i diretti responsabili della distruzione dell'innesto.<sup>95</sup>

Un ruolo fondamentale in questo processo è quindi svolto dalle cellule dendritiche presenti nel tessuto cutaneo donato. Ricordiamo che nella cute le cellule dendritiche si ritrovano sia nell'epidermide (cellule di Langherans) che nel derma (cellule dendritiche dermiche), per cui privando la cute del donatore dello strato epidermico (DED) si riduce il loro numero e di conseguenza l'immunogenicità.

Si è osservato d'altronde come nei soggetti che risultano per varie ragioni immunodepressi il processo di rigetto avviene più lentamente, pertanto si è giunti alla conclusione che tale reazione potrebbe essere controllata ricorrendo ai farmaci immunosoppressivi normalmente utilizzati in tutti i trapianti, con le implicazioni però che ciò determina. Infatti a fronte del rapporto rischio-beneficio che ne deriva per il paziente, è evidente come gli innesti omologhi possano essere usati solo come una medicazione temporanea, senza con ciò nulla togliere alla loro efficacia.<sup>96</sup>

Sono controindicazioni all'innesto le ferite colonizzate-infette (si parla di  $10^6$  batteri/g di tessuto), o quelle tumorali o che si localizzano su superfici sottoposte a carico e forze di trazione.

Le principali complicanze degli innesti sono legate alla formazione di raccolte sierose o ematiche, con conseguente sovrainfezione e necrosi precoce dell'innesto, o ad una sua inadeguata immobilizzazione che porta, specie in zone articolari, a difetti di ancoraggio e mancato contatto con il letto di ferita. Da ciò la necessità di monitorare precocemente e frequentemente i pazienti sottoposti ad innesto per verificare il decorso della procedura. Complicanze più rare sono quelle di natura infettiva, legate alla cute come possibile veicolo di patogeni tra il donatore e il ricevente. Come misura di routine, in tutti i soggetti deceduti candidati al prelievo degli organi si eseguono test sierologici per l'HIV e sebbene in letteratura sia descritto un singolo caso di trasmissione dell'infezione mediante innesto, il rischio può essere considerato pressoché trascurabile.<sup>97</sup>

# **INNESTI OMOLOGHI NELLE FERITE CRONICHE: ESPERIENZA DELLA U. O. DERMATOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI PISA**

## **MATERIALI E METODI**

Presso la U. O. Dermatologia dell'Università di Pisa abbiamo sottoposto ad innesto omologo 19 pazienti (11 donne e 8 uomini) affetti da ferite croniche di varia eziologia.

L'età media al tempo del trattamento era di 68,26 anni con un range di 43-87 anni.

L'eziologia delle lesioni trattate è la seguente:

- Insufficienza Venosa (n=8),
- Pioderma Gangrenoso (n=5),
- Insufficienza Arteriosa (n=2),
- Ulcera da Pressione (n=1),
- Ulcera Atipica (n=3).

La storia clinica di tutti i pazienti è stata documentata, inclusi i dettagli delle terapie pregresse e in corso. I pazienti presentavano vari tipi di comorbidità:

- Artrite Reumatoide (n=3),
- Malattia di Crohn (n=1),
- Neoplasie (n=3): di cui un paziente con ETP del rene e Linfoma non-Hodgkin a grandi cellule, un altro paziente con ETP del colon in fase avanzata e un terzo affetto da Leucemia Mieloide Cronica,
- Sclerodermia (n=2),
- Polimialgia Reumatica (n=1),
- Diabete Mellito (n=2),
- Psoriasi (n=1),
- Pemfigo (n=1).

Per quanto riguarda la sede delle lesioni, tutte si localizzavano a livello degli arti inferiori, salvo un caso in cui era interessato il primo dito della mano sinistra.

La gestione terapeutica delle ulcere prevedeva l'utilizzo della terapia sistemica standard laddove necessario (Tabella 3), e la gestione locale con medicazioni avanzate e bendaggi compressivi.

In tutti i pazienti è stato eseguito un innesto omologo, utilizzando però Derma DeEpidermizzato (DED) in tredici casi e cute omologa nei restanti sei.

Tabella 3. Caratteristiche e comorbidità nei pazienti sottoposti ad innesto

Caso	Sesso	Età	Sede	Eziologia	Comorbidità	Terapia Immunosoppressiva
1	M	79	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	Artrite Reumatoide DM	Sì (Corticosteroidi e Metotrexato)
2	M	64	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	No	No
3	F	73	Arto Inferiore	Pioderma Gangrenoso	No	Sì (Corticosteroidi)
4	M	62	Arto Inferiore	Pioderma Gangrenoso	Morbo di Crohn	Sì (Corticosteroidi)
5	F	75	Arto Inferiore	Pioderma Gangrenoso	Artrite Reumatoide	Sì (Corticosteroidi e Idrossiclorochina)
6	F	58	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	Etp rene Linfoma nH	Sì (Corticosteroidi e Ciclosporina)
7	F	73	Arto Inferiore	Pioderma Gangrenoso	No	No
8	M	87	Arto Inferiore	Ulcera da pressione	No	No

9	M	50	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	No	No
10	F	86	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	No	No
11	M	84	Arto Inferiore	Insufficienza Arteriosa	Pemfigo	No
12	F	73	Arto Inferiore	Pioderma Gangrenoso	Etp colon	No
13	F	51	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	No	No
14	M	72	Arto Inferiore	Ulcera Paraneoplastica	Leucemia Mieloide Cronica	No
15	F	84	Arto Inferiore	Ulcera Vasculitica	Artrite Reumatoide Polimialgia Reumatica	Sì (Corticosteroidi e Idrossiclorochina)
16	F	70	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	DM	No
17	F	43	Primo dito mano sinistra	Ulcera Sclerodermica	Sclerodermi a	Sì (Mofetile Micofenolato)
18	M		Arto Inferiore	Insufficienza Arteriosa	AOCP	No
19	F	55	Arto Inferiore	Insufficienza Venosa	Sclerodermi a	Sì (Metotrexato)

Tra gli otto pazienti in terapia immunosoppressiva, quattro di questi assumevamo tale terapia nella gestione farmacologica sistemica della loro patologia ulcerativa, il pioderma gangrenoso, mentre gli altri quattro in conseguenza delle comorbidità riferite.

Le lesioni avevano un' area compresa tra 2-125.3 cm<sup>2</sup>, misurata attraverso Silhouette, un software che permette, a partire da un'immagine digitale, di misurare gli assi, il perimetro, la profondità e l'area dell'ulcera valutata. Le ulcere, risultavano inoltre stabili da almeno 1 mese nonostante il trattamento con terapie standard , e proprio per la mancata guarigione e per il buon letto della ferita abbiamo deciso di effettuare l'innesto.

Tabella 4. Area lesioni rilevata tramite Silhouette

Paziente	Area della lesione
1	28.1 cm <sup>2</sup>
2	29.2 cm <sup>2</sup>
3	24 cm <sup>2</sup>
4	24.7 cm <sup>2</sup>
5	64.1 cm <sup>2</sup>
6	87.8 cm <sup>2</sup>
7	113 cm <sup>2</sup>
8	52 cm <sup>2</sup>
9	85.2 cm <sup>2</sup>
10	56.3 cm <sup>2</sup>
11	94 cm <sup>2</sup>
12	26.4 cm <sup>2</sup>
13	17.5 cm <sup>2</sup>
14	31.6 cm <sup>2</sup>
15	35.6 cm <sup>2</sup>
16	65.5 cm <sup>2</sup>
17	2 cm <sup>2</sup>
18	16.4 cm <sup>2</sup>
19	125.3 cm <sup>2</sup>

Di ciascuna lesione è stato valutato il Wound Bed Score [WBS] di Falanga del 2006 (Tabella 5), che analizza le caratteristiche del letto di ferita e della cute perilesionale.<sup>98</sup>

Tabella 5. Wound Bed Score

Caratteristiche	0	1	2
• Guarigione dei bordi	no	25-75%	>75%
• Escara	>25%	0-25%	no
• Profondità ulcera/Tessuto di granulazione	Molto depresso o in rilievo rispetto alla cute perilesionale	Moderato	Arrossamento
• Essudazione	Severa	Moderata	Minima/Assente
• Edema	Severo	Moderato	Minimo/Assente
• Dermatite perilesionale	Severa	Moderata	Minima/Assente
• Callo/Fibrosi perilesionale	Severo	Moderato	Minima/Assente
• Arrossamento letto ferita	no	50-75%	>75%

Le ferite croniche anche in virtù della loro eziologia possono essere caratterizzate da un forte dolore e l'obiettivo dell'innesto, oltre a quello della guarigione, è anche quello di ridurre la sintomatologia dolorosa. Abbiamo misurato questo sintomo prima della procedura tramite la scala VAS (Tabella 6).

La scala VAS (scala visuo-analogica) è uno strumento di misurazione delle caratteristiche soggettive del dolore provato dal paziente (Figura 4).

La scala consiste in una striscia di carta di 10 cm che alle estremità presenta due "end points" che vengono definiti con "nessun dolore" ed il "peggiore dolore che io possa immaginare", viene quindi chiesto al paziente di segnare in un punto della scala il dolore così come viene percepito. L'intervallo tra i due estremi (end points) è segnato ad ogni centimetro e permette di attribuire un valore numerico al dolore riferito dal paziente.





Figura 4. Scala VAS

Tabella 6. Punteggio VAS riferito dai pazienti prima dell'innesto

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
VAS	6	5	6	6	7	8	9	5	6	6	7	6	8	8	10	10	5	10	9

Tutti i diciannove pazienti sono stati sottoposti ad innesto omologo, ma per tredici di questi abbiamo utilizzato DED (derma deepidermizzato) crioconservato a  $-80^{\circ}$ , di 800 micron di spessore, e per i restanti sei pazienti cute a spessore variabile tra 600 e 1000 micron, entrambi provenienti dalla Banca della Cute di Siena.

Abbiamo aperto la confezione in condizioni di sterilità e lasciato il DED in soluzione fisiologica, per un tempo di 60 minuti prima dell'impiego (Figure 5 e 6).

In seguito abbiamo applicato la tecnica del Mesh-graft per rendere il tessuto adatto a ricoprire tutta l'area della lesione e per favorire il passaggio degli essudati (Figura 7).

Questa tecnica consiste nell' espansione a rete dell'innesto ottenuta distendendo il tessuto su un supporto e passandolo attraverso un apposito strumento chiamato Mesher (Figura 8).

Abbiamo effettuato disinfezione con soluzione di iodio, effettuato debridement chirurgico con curettage , per preparare al meglio il letto di ferita all'innesto.

Abbiamo applicato l'innesto e l' abbiamo fissato con steril-strip e coperto con medicazione assorbente e di captazione ed effettuato bendaggio adesivo elastico a due strati (Figura 9).



Figura 5. Tavolo operatorio



Figura 6. Innesto in soluzione fisiologica

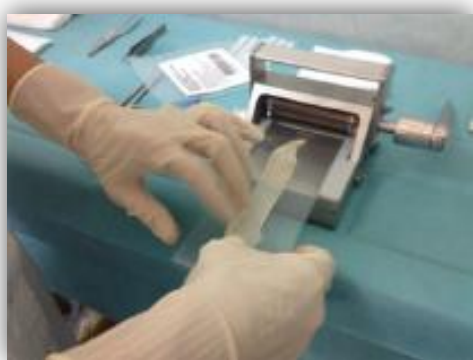


Figura 7. Posizionamento dell'innesto sul Mesher



Figura 8. Innesto espanso a rete



Figura 9. Innesto fissato tramite steril-strip

## DISCUSSIONE

Presso la U.O. Dermatologia dell'Università di Pisa abbiamo effettuato diciannove innesti cutanei in pazienti con ferite croniche di varia natura, otto dei quali erano in trattamento con farmaci immunosoppressivi, tutti con medicazioni avanzate e bendaggi. Le dimensioni delle ulcere erano comprese in un range tra 2 cm<sup>2</sup> e 125.3 cm<sup>2</sup>, e si presentavano tutte con un adeguato letto di ferita, assenza di infezione ed essudato minimo. Tutte le ulcere erano state trattate precedentemente con terapia locale standard basata su medicazioni in ambiente umido e bendaggi.

Per ciascun paziente abbiamo preso in esame tre elementi, seguendone l'evoluzione prima e dopo l'innesto, ovvero:

- Area della lesione (Tabella 7)
- WBS (Tabella 8)
- Dolore misurato tramite Scala VAS (Tabella 9)

Inoltre abbiamo posto attenzione al tipo di terapia assunta dal paziente, in particolare alla terapia immunosoppressiva, e al tempo di persistenza dell'innesto sulla lesione (Tabella 10).

Tabella 7. Area di partenza e a due mesi dall'innesto

Caso	Area iniziale	Area dopo l'innesto	Terapia Immunosoppressiva
1	28.1 cm <sup>2</sup>	Guarigione	Sì
2	29.2 cm <sup>2</sup>	Guarigione	No
3	24 cm <sup>2</sup>	14.8 cm <sup>2</sup>	Sì
4	24.7 cm <sup>2</sup>	4.4 cm <sup>2</sup>	Sì
5	64.1 cm <sup>2</sup>	Guarigione	Sì
6	87.8 cm <sup>2</sup>	57.9 cm <sup>2</sup>	Sì

7	113 cm <sup>2</sup>	82 cm <sup>2</sup>	No
8	52 cm <sup>2</sup>	Guarigione	No
9	85.2 cm <sup>2</sup>	62.6 cm <sup>2</sup>	No
10	56.3 cm <sup>2</sup>	21.2 cm <sup>2</sup>	No
11	94 cm <sup>2</sup>	Guarigione	No
12	26.4 cm <sup>2</sup>	12.2 cm <sup>2</sup>	No
13	17.5 cm <sup>2</sup>	9.7 cm <sup>2</sup>	No
14	31.6 cm <sup>2</sup>	20.4 cm <sup>2</sup>	No
15	35.6 cm <sup>2</sup>	Guarigione	Sì
16	65.5 cm <sup>2</sup>	62 cm <sup>2</sup>	No
17	2 cm <sup>2</sup>	Guarigione	Sì
18	16.4 cm <sup>2</sup>	10.1 cm <sup>2</sup>	No
19	125.3 cm <sup>2</sup>	70.2 cm <sup>2</sup>	Sì

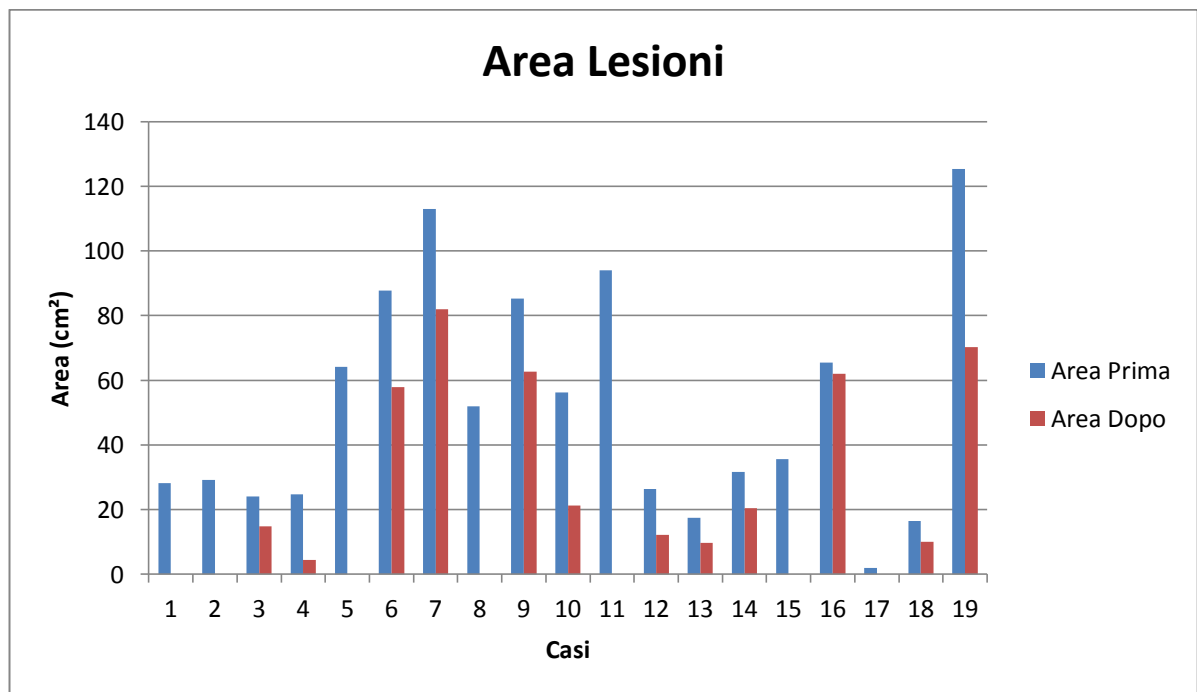


Figura 10. Area delle lesioni rilevate prima e dopo il trattamento

Tabella 8. WBS di partenza e a due mesi dall'innesto

Caso	WBS iniziale	WBS dopo l'innesto
1	14	16
2	14	16
3	14	15
4	13	14
5	14	16
6	13	14
7	14	15
8	14	16
9	14	15
10	14	15
11	15	16
12	14	15
13	13	15
14	13	14
15	13	16
16	13	14
17	14	16
18	13	15
19	13	15

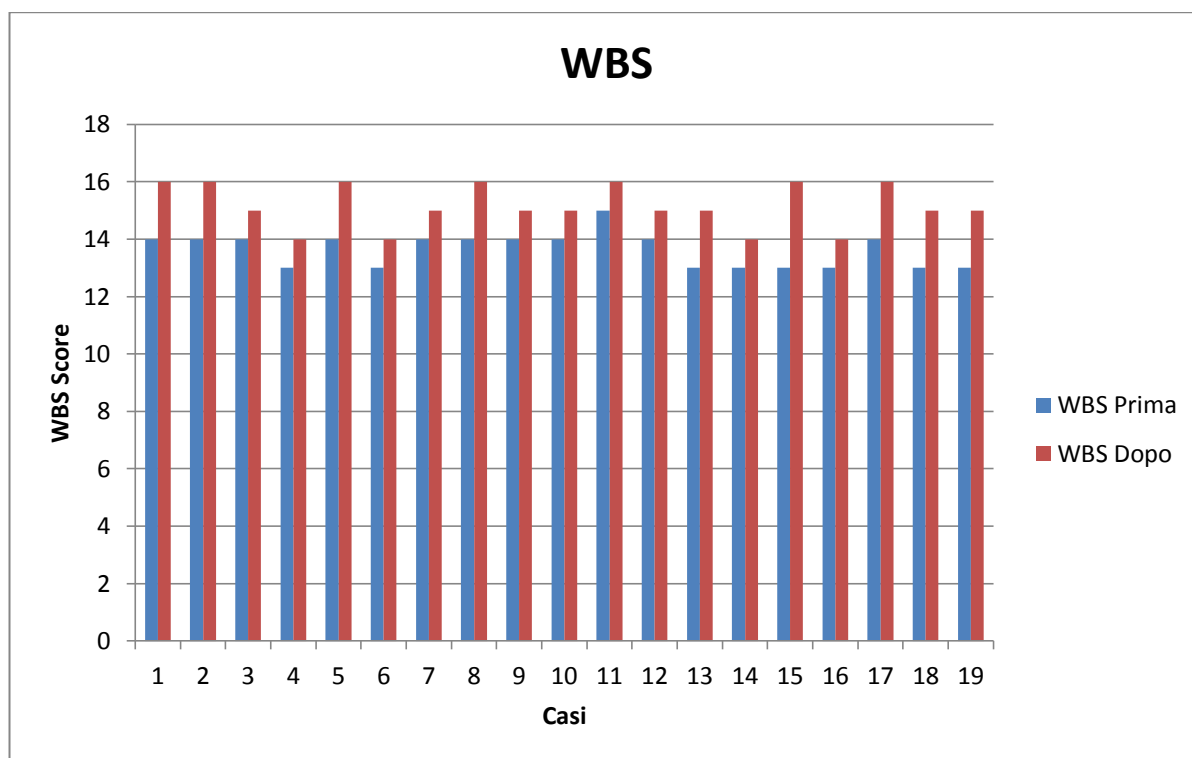


Figura 11. Andamento WBS nei casi analizzati

Tabella 9. Valutazione del dolore tramite la scala VAS

Caso	VAS iniziale	VAS dopo l'innesto
1	6	0
2	5	0
3	6	4
4	6	3
5	7	0
6	8	4
7	9	6
8	5	0
9	6	4
10	6	3

11	7	0
12	6	4
13	8	3
14	8	6
15	10	0
16	10	4
17	5	0
18	10	2
19	9	3

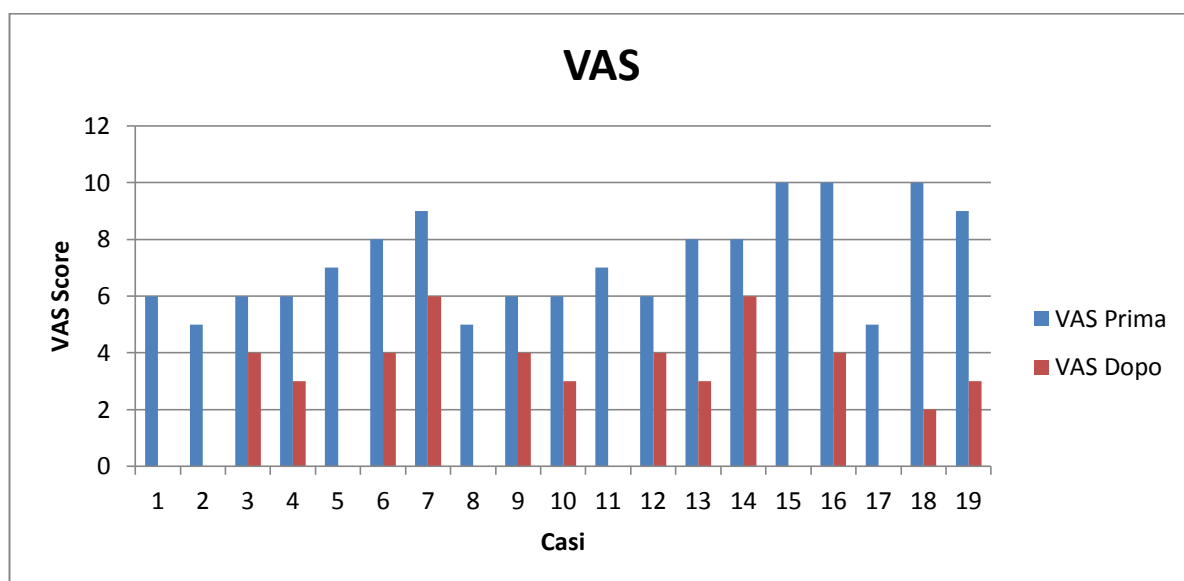


Figura 12. Andamento del parametro VAS nei casi analizzati

Tabella 10. Tempo di persistenza dell'innesto

Caso	Tempo di persistenza dell'innesto	Tipo di innesto	Terapia Immunosoppressiva
1	25 gg	DED	Sì
2	30 gg	DED	No
3	55 gg	DED	Sì
4	30 gg	DED	Sì
5	40 gg	Cute omologa	Sì
6	80 gg	Cute omologa	Sì
7	45 gg	Cute omologa	No
8	75 gg	DED	No
9	30 gg	DED	No
10	30 gg	DED	No
11	45 gg	DED	No
12	20 gg	DED	No
13	25 gg	DED	No
14	40 gg	DED	No
15	35 gg	DED	Sì
16	45 gg	Cute omologa	No
17	40 gg	Cute omologa	Sì
18	40 gg	Cute omologa	No
19	70 gg	DED	Sì



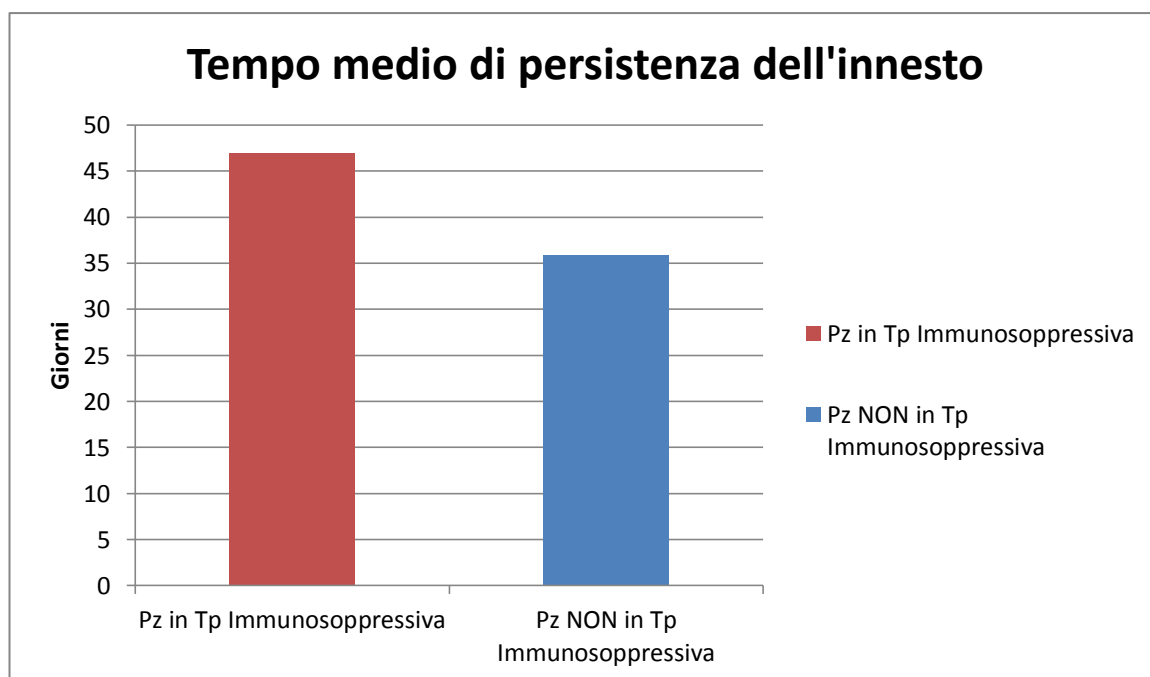


Figura 13. Confronto del tempo medio di persistenza dell'innesto tra i due gruppi di pazienti

Tra i casi esaminati possiamo metterne in evidenza alcuni.

Il primo è il caso numero 15: si tratta di una donna di anni 84, affetta da Artrite Reumatoide e Polimialgia Reumatica che giungeva alla nostra attenzione per lesioni vasculitiche (ulcere atipiche) bilaterali agli arti inferiori ingravescenti e molto dolorose (VAS di 10). La paziente era in terapia sistemica con Corticosteroidi e Idrossiclorochina secondo quanto prescritto dai reumatologi, mentre localmente è stata trattata presso la nostra clinica con medicazioni avanzate e bendaggio occlusivo, raggiungendo una condizione tale da potersi giovare di un innesto omologo, che, come è possibile vedere nelle immagini successive, è stato effettivamente eseguito.

Il particolare rappresentato è quello della superficie mediale della gamba sinistra, dove era presente una ferita che al tempo zero presentava una superficie di 35.6 cm<sup>2</sup> e un WBS di 13.



Figura 14. Lesione al tempo 0



Figura 15. Lesione al tempo 0 con innesto applicato

Durante i controlli successivi non sono state evidenziate complicanze di sorta e il decorso è stato ottimale, raggiungendo a due mesi dall'innesto la guarigione della lesione per il particolare considerato.



Figura 16. Lesione a 60 giorni dall'innesto

Il secondo caso che merita di essere ricordato è il numero 8: il paziente in questione è un uomo di 87 anni, affetto da Bronchite Cronica e costretto a letto da diverso tempo. Giunge nella nostra clinica per una ferita da pressione al tallone sinistro con abbondante tessuto necrotico ed infetto. E' stato opportunamente trattato con escarectomia, terapia antibiotica sistemica e medicazioni locali fino al raggiungimento delle condizioni ideali per eseguire l'innesto. Al tempo zero la lesione si presentava con una superficie di 52 cm<sup>2</sup> e un WBS di 14.



Figura 17. Lesione al tempo 0



Figura 18. Lesione al tempo 0 con innesto applicato

Il paziente è stato adeguatamente monitorato nelle settimane successive e non si sono verificate complicanze fino al raggiungimento della guarigione.





Figura 19. Lesione a 60 giorni

E' interessante notare come in questo paziente l'innesto fosse ancora in sede a due mesi dall'intervento e anche oltre (Figura 20), provvedendo a stimolare in maniera continua la riepitelizzazione della lesione. Tale obiettivo è stato raggiunto applicando steril-strip a copertura del DED (Figura 18), mantenendo quindi l'ambiente umido e l'innesto vitale.



Figura 20. Lesione a 75 giorni

Qualche cenno infine sul caso numero 18: il paziente è un uomo di 58 anni, affetto da Arteriotopia Obliterante Cronica Periferica (AOCP) di grado severo per la quale ha subito l'amputazione distale del piede sinistro. Giunge alla nostra attenzione per una ferita cronica da deiscenza chirurgica, correlata alla sua patologia di base, che interessava il moncone del piede sinistro. Il soggetto è stato trattato con medicazioni avanzate e quindi con un innesto omologo. Al tempo zero la lesione si presentava con una superficie di 16.4 cm<sup>2</sup> e un WBS di 13, era inoltre molto dolorosa, influenzando negativamente la qualità di vita del paziente (VAS pari a 10)



Figura 21. Lesione al tempo 0



Figura 22. Lesione al tempo 0 con innesto in sede

Nelle settimane successive il paziente è stato rivalutato più volte: il decorso della lesione è proceduto senza complicanze di sorta con un evidente ripresa del fisiologico processo di riepitelizzazione, opportunamente favorito dall'innesto. Anche la sintomatologia dolorosa del paziente è significativamente migliorata già a partire dai primi giorni dopo la procedura fino a raggiungere un valore di 3 sulla scala VAS.



Figura 23. Lesione a 15 giorni





Figura 24. Lesione a 30 giorni



Figura 25. Lesione a 45 giorni



Giunti a 60 giorni dall'innesto, la lesione si era ridotta fino a raggiungere un'area di 10.1 cm<sup>2</sup> con un WBS di 15.



Figura 26. Lesione a 60 giorni

Complessivamente, in due mesi abbiamo osservato la guarigione di 7 ulcere su 19 (37%) ed una riduzione dell'area di 12 su 19 (63%).

L'area di partenza delle ulcere prima degli innesti era compresa in un range di 2-125.3 cm<sup>2</sup>, con una media di 51.51 cm<sup>2</sup>; dopo due mesi dall'innesto i valori erano compresi tra 0 e 82 cm<sup>2</sup>, con una media di 22.5 cm<sup>2</sup>. Abbiamo quindi ottenuto una riduzione di 29 cm<sup>2</sup> complessivi.

Il WBS è migliorato nella stessa frazione di tempo in 19 ulcere su 19 (100%): partendo da un valore medio di 13.6 ha raggiunto i 15.1.

Siamo andati a rivalutare il dolore nei pazienti due mesi dopo l'innesto e abbiamo riscontrato una riduzione di 3.8 punti del valore medio della scala VAS anche nei pazienti nei quali non abbiamo ottenuto una riduzione rilevante dell'area dell'ulcera.

Prendendo in considerazione la terapia medica, abbiamo notato che tra i pazienti in trattamento immunosoppressivo per Pioderma Gangrenoso l'area media delle lesioni, a due mesi dall'innesto omologo, ha raggiunto il valore di 6.4 cm<sup>2</sup>, partendo da un valore medio di 37.6 cm<sup>2</sup>, con una conseguente riduzione di 31.2 cm<sup>2</sup>; negli altri pazienti, affetti dalla medesima patologia ma non in trattamento immunosoppressivo, partendo da un valore medio di 69.7 cm<sup>2</sup> siamo arrivati a 47.1 cm<sup>2</sup>, con una riduzione media di 22.6 cm<sup>2</sup>.

Infine un altro parametro valutato è il tempo di persistenza dell'innesto omologo: mediamente la durata è stata di 42 giorni, con valori compresi tra 20 e 80 giorni. Considerando tale variabile in rapporto all'eventuale terapia immunosoppressiva assunta dal paziente, è emerso che tra i soggetti in terapia immunosoppressiva il tempo di persistenza medio è di 47 giorni, a fronte di un valore medio di 35 giorni negli altri pazienti.

## CONCLUSIONI

Le ferite croniche possono avere differente eziologia e patogenesi, ma tutte hanno un impatto decisamente negativo sulla qualità di vita dei pazienti. La gestione clinica di queste patologie richiede un impegno notevole da parte dell'individuo stesso e dei familiari, sia in termini di tempo che di risorse economiche, così come la presa in carico da parte del SSN impegna il personale medico e infermieristico, anche sul territorio, per garantire a questi pazienti un monitoraggio continuo.

Quando un nuovo paziente giunge presso la nostra clinica, l'approccio standard prevede una valutazione globale delle condizioni di salute dell'individuo con particolare attenzione a quelle che possono determinare o comunque influenzare la sua patologia ulcerativa cutanea. Una volta chiarita l'eziologia della lesione, ricorrendo ove necessario all'esame bioptico, si stabilisce il trattamento più idoneo per il soggetto, che ha sempre come cardine la gestione locale della ferita ricorrendo a medicazioni avanzate. Eventualmente potrà essere impostata anche una terapia sistemica considerando l'eziologia dell'ulcera.

Tutti i pazienti vengono visitati e rivalutati in un breve intervallo di tempo, spesso a cadenza bisettimanale, ricorrendo anche a supporti informatici e fotografici per valutare in maniera standardizzata i parametri relativi allo stato della lesione.

Il decorso di questo genere di patologie è quasi sempre piuttosto lungo e non di rado le terapie standard non sono sufficienti, per questo è necessario ricorrere a tecniche alternative di tipo chirurgico, quali gli innesti omologhi.

Tutti i 19 pazienti arruolati nel nostro studio sono stati trattati con un innesto omologo e tutti hanno evidenziato una significativa riduzione dell'area delle loro ferite, fino alla guarigione completa ottenuta in 7 casi su 19. Anche nei soggetti in cui non si è raggiunta la guarigione si è tuttavia registrato un significativo miglioramento del WBS, nonché della sintomatologia dolorosa riferita dal paziente, con un conseguente miglioramento apprezzabile della sua qualità di vita.

Lo studio dei soggetti trattati per pioderma gangrenoso ha evidenziato come i risultati migliori derivino dall'associazione tra terapia immunosoppressiva sistemica e terapia locale basata su innesti e medicazioni avanzate.

Infine, in accordo con quanto riportato in letteratura, si è osservata una più lunga persistenza della cute innestata nei soggetti in terapia immunosoppressiva, per trattamento della patologia ulcerativa (pioderma) o delle comorbidità, dato che questa riduce drasticamente la reazione immunitaria di rigetto che avviene nel ricevente. In merito a questo argomento, si potrebbe evidenziare anche che la tecnica di ancoraggio dell'innesto impiegata, vale a dire coprire completamente la cute giustapposta sulla ferita con steril-strip al fine di mantenerla umida, ha pagato in termini di durata media di persistenza dell'innesto, ottenendo un risultato nettamente migliore rispetto a quanto descritto in letteratura.

L'intervento è durato mediamente 50 minuti e nessuno dei pazienti ha manifestato o riferito complicanze nei due successivi mesi di follow-up.

In conclusione possiamo affermare che gli innesti cutanei omologhi sono una pratica sicura ed efficace nel trattamento delle ferite difficili.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; **58**(2): 185-206.
2. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *Eplasty* 2009; **9**: e19.
3. Phillips TJ. Chronic cutaneous ulcers: etiology and epidemiology. *The Journal of investigative dermatology* 1994; **102**(6): 38S-41S.
4. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *The British journal of surgery* 1994; **81**(2): 182-7.
5. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *The Journal of investigative dermatology* 2007; **127**(3): 514-25.
6. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plastic and reconstructive surgery* 2006; **117**(7 Suppl): 35S-41S.
7. Eming SA, Smola H, Krieg T. Treatment of chronic wounds: state of the art and future concepts. *Cells, tissues, organs* 2002; **172**(2): 105-17.
8. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *The New England journal of medicine* 1999; **341**(10): 738-46.
9. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Annals of medicine* 2002; **34**(6): 419-27.
10. Robson MC, Stenberg BD, Heggers JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clinics in plastic surgery* 1990; **17**(3): 485-92.

11. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *The Surgical clinics of North America* 1997; **77**(3): 637-50.
12. Mendez MV, Stanley A, Phillips T, Murphy M, Menzoian JO, Park HY. Fibroblasts cultured from distal lower extremities in patients with venous reflux display cellular characteristics of senescence. *Journal of vascular surgery* 1998; **28**(6): 1040-50.
13. Wenk J, Foitzik A, Achterberg V, et al. Selective pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-driven induction of matrix-degrading metalloproteinase 1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing concept. *The Journal of investigative dermatology* 2001; **116**(6): 833-9.
14. James TJ, Hughes MA, Cherry GW, Taylor RP. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2003; **11**(3): 172-6.
15. Wlaschek M, Peus D, Achterberg V, Meyer-Ingold W, Scharffetter-Kochanek K. Protease inhibitors protect growth factor activity in chronic wounds. *The British journal of dermatology* 1997; **137**(4): 646.
16. Palolahti M, Lauharanta J, Stephens RW, Kuusela P, Vaheri A. Proteolytic activity in leg ulcer exudate. *Experimental dermatology* 1993; **2**(1): 29-37.
17. Harris IR, Yee KC, Walters CE, et al. Cytokine and protease levels in healing and non-healing chronic venous leg ulcers. *Experimental dermatology* 1995; **4**(6): 342-9.
18. Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 1999; **7**(6): 410-22.
19. Grinnell F, Ho CH, Wysocki A. Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays. *The Journal of investigative dermatology* 1992; **98**(4): 410-6.

20. Grinnell F, Zhu M. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative levels of elastase, alpha1-proteinase inhibitor, and alpha2-macroglobulin. *The Journal of investigative dermatology* 1996; **106**(2): 335-41.
21. Norgauer J, Hildenbrand T, Idzko M, et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *The British journal of dermatology* 2002; **147**(6): 1180-6.
22. Lauer G, Sollberg S, Cole M, et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *The Journal of investigative dermatology* 2000; **115**(1): 12-8.
23. Lauer G, Sollberg S, Cole M, Krieg T, Eming SA. Generation of a novel proteolysis resistant vascular endothelial growth factor165 variant by a site-directed mutation at the plasmin sensitive cleavage site. *FEBS letters* 2002; **531**(2): 309-13.
24. Roth D, Piekarek M, Paulsson M, et al. Plasmin modulates vascular endothelial growth factor-A-mediated angiogenesis during wound repair. *The American journal of pathology* 2006; **168**(2): 670-84.
25. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2000; **8**(5): 347-52.
26. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *Journal of vascular surgery* 2001; **33**(6): 1206-11.
27. Cook H, Davies KJ, Harding KG, Thomas DW. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity. *The Journal of investigative dermatology* 2000; **115**(2): 225-33.

28. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *The Journal of investigative dermatology* 1998; **111**(5): 850-7.
29. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ (Clinical research ed)* 2002; **324**(7330): 160-3.
30. Higley HR, Ksander GA, Gerhardt CO, Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor-beta in venous ulceration. *The British journal of dermatology* 1995; **132**(1): 79-85.
31. Bradley M, Cullum N, Nelson EA, Petticrew M, Sheldon T, Torgerson D. Systematic reviews of wound care management: (2). Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health technology assessment* 1999; **3**(17 Pt 2): 1-35.
32. Darke SG, Penfold C. Venous ulceration and saphenous ligation. *European journal of vascular surgery* 1992; **6**(1): 4-9.
33. Masuda EM, Kistner RL. Long-term results of venous valve reconstruction: a four- to twenty-one-year follow-up. *Journal of vascular surgery* 1994; **19**(3): 391-403.
34. Kanj LF, Wilking SV, Phillips TJ. Pressure ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998; **38**(4): 517-36; quiz 37-8.
35. Robson MC, Mustoe TA, Hunt TK. The future of recombinant growth factors in wound healing. *American journal of surgery* 1998; **176**(2A Suppl): 80S-2S.
36. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Advances in skin & wound care* 2004; **17**(1): 24-35.
37. Macri L, Clark RA. Tissue engineering for cutaneous wounds: selecting the proper time and space for growth factors, cells and the extracellular matrix. *Skin pharmacology and physiology* 2009; **22**(2): 83-93.



38. Nelson CM, Bissell MJ. Modeling dynamic reciprocity: engineering three-dimensional culture models of breast architecture, function, and neoplastic transformation. *Seminars in cancer biology* 2005; **15**(5): 342-52.
39. Nelson CM, Bissell MJ. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer. *Annual review of cell and developmental biology* 2006; **22**: 287-309.
40. Fowler A, Dempsey A. Split-thickness skin graft donor sites. *Journal of wound care* 1998; **7**(8): 399-402.
41. Wiechula R. The use of moist wound-healing dressings in the management of split-thickness skin graft donor sites: a systematic review. *International journal of nursing practice* 2003; **9**(2): S9-17.
42. Lazic T, Falanga V. Bioengineered skin constructs and their use in wound healing. *Plastic and reconstructive surgery* 2011; **127 Suppl 1**: 75S-90S.
43. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature* 2007; **445**(7130): 874-80.
44. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *Journal of clinical pharmacology* 1995; **35**(3): 209-19.
45. Hasan A, Murata H, Falabella A, et al. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *Journal of dermatological science* 1997; **16**(1): 59-66.
46. Agren MS, Steenfos HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *The Journal of investigative dermatology* 1999; **112**(4): 463-9.
47. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Percoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 1994; **2**(3): 165-70.

48. Fowler E. Instrument/sharp debridement of non-viable tissue in wounds. *Ostomy/wound management* 1992; **38**(8): 26, 8-30, 2-3.
49. Fowler E, van Rijswijk L. Using wound debridement to help achieve the goals of care. *Ostomy/wound management* 1995; **41**(7A Suppl): 23S-35S; discussion 6S.
50. Mulder GD, Vande Berg JS. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2002; **92**(1): 34-7.
51. Fletcher J. Wound bed preparation and the TIME principles. *Nursing standard* 2005; **20**(12): 57-65; quiz 6.
52. Corum GM. Characteristics and prevention of wound infection. *Journal of ET nursing : official publication, International Association for Enterostomal Therapy* 1993; **20**(1): 21-5.
53. Stotts NA, Whitney JD. Identifying and evaluating wound infection. *Home healthcare nurse* 1999; **17**(3): 159-64; quiz 65.
54. Browne AC, Vearncombe M, Sibbald RG. High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers retards wound healing after application of Dermagraft. *Ostomy/wound management* 2001; **47**(10): 44-9.
55. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy/wound management* 2001; **47**(10): 38-43.
56. Geronemus RG, Robins P. The effect of two new dressings on epidermal wound healing. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1982; **8**(10): 850-2.
57. Falabella AF. Debridement and wound bed preparation. *Dermatologic therapy* 2006; **19**(6): 317-25.
58. Falanga VJ. Tissue engineering in wound repair. *Advances in skin & wound care* 2000; **13**(2 Suppl): 15-9.

59. Davis JS. Address of the President: The Story of Plastic Surgery. *Annals of surgery* 1941; **113**(5): 641-56.
60. Andreassi A, Bilenchi R, Biagioli M, D'Aniello C. Classification and pathophysiology of skin grafts. *Clinics in dermatology* 2005; **23**(4): 332-7.
61. Jones JE, Nelson EA, Al-Hity A. Skin grafting for venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; **1**: CD001737.
62. Chandrashekar B, Madura C, Varsha D. Autologous mini punch grafting: an experience of using motorized power punch in 10 patients. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery* 2014; **7**(1): 42-5.
63. Johnson TM, Ratner D, Nelson BR. Soft tissue reconstruction with skin grafting. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1992; **27**(2 Pt 1): 151-65.
64. Stephenson AJ, Griffiths RW, La Hausse-Brown TP. Patterns of contraction in human full thickness skin grafts. *British journal of plastic surgery* 2000; **53**(5): 397-402.
65. Audrain H, Bray A, De Berker D. Full-thickness skin grafts for lower leg defects: an effective repair option. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2015; **41**(4): 493-8.
66. Kirsner RS, Falanga V. Techniques of split-thickness skin grafting for lower extremity ulcerations. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1993; **19**(8): 779-83.
67. Kirsner RS, Eaglstein WH, Kerdel FA. Split-thickness skin grafting for lower extremity ulcerations. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 1997; **23**(2): 85-91; quiz 2-3.
68. Skouge JW. Techniques for split-thickness skin grafting. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1987; **13**(8): 841-9.
69. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Archives of dermatology* 1998; **134**(12): 1543-9.

70. Cai EZ, Teo EY, Jing L, et al. Bio-conjugated polycaprolactone membranes: a novel wound dressing. *Archives of plastic surgery* 2014; **41**(6): 638-46.
71. Sparks JL, Vavalle NA, Kasting KE, et al. Use of silicone materials to simulate tissue biomechanics as related to deep tissue injury. *Advances in skin & wound care* 2015; **28**(2): 59-68.
72. Constantin MM, Poenaru E, Poenaru C, Constantin T. Skin Hydration Assessment through Modern Non-Invasive Bioengineering Technologies. *Maedica* 2014; **9**(1): 33-8.
73. Kim JI, Pant HR, Sim HJ, Lee KM, Kim CS. Electrospun propolis/polyurethane composite nanofibers for biomedical applications. *Materials science & engineering C, Materials for biological applications* 2014; **44**: 52-7.
74. Nair RP, Joseph J, Harikrishnan VS, Krishnan VK, Krishnan L. Contribution of fibroblasts to the mechanical stability of in vitro engineered dermal-like tissue through extracellular matrix deposition. *BioResearch open access* 2014; **3**(5): 217-25.
75. Tavis MJ, Thornton J, Danet R, Bartlett RH. Current status of skin substitutes. *The Surgical clinics of North America* 1978; **58**(6): 1233-48.
76. Spence RJ, Wong L. The enhancement of wound healing with human skin allograft. *The Surgical clinics of North America* 1997; **77**(3): 731-45.
77. Wong L. The many uses of allograft skin. *Ostomy/wound management* 1995; **41**(4): 36-8, 40-2.
78. Burke JF, Bondoc CC. A method of secondary closure of heavily contaminated wounds providing "physiologic primary closure". *The Journal of trauma* 1968; **8**(2): 228-37.
79. Bartholdson L, Brandberg A, Elgefors B. Antibacterial effect of biological dressings in the treatment of infected wounds. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery* 1977; **11**(1): 33-7.

80. Oliver AM, Kaawach W, Mithoff EW, Watt A, Abramovich DR, Rayner CR. The differentiation and proliferation of newly formed epidermis on wounds treated with cultured epithelial allografts. *The British journal of dermatology* 1991; **125**(2): 147-54.
81. Omi T, Kawanami O, Matsuda K, et al. Histological characteristics of the healing process of frozen skin allograft used in the treatment of burns. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 1996; **22**(3): 206-11.
82. Rivas-Torres MT, Amato D, Arambula-Alvarez H, Kuri-Harcuch W. Controlled clinical study of skin donor sites and deep partial-thickness burns treated with cultured epidermal allografts. *Plastic and reconstructive surgery* 1996; **98**(2): 279-87.
83. Zaroff LI, Mills W, Jr., Duckett JW, Jr., Switzer WE, Moncrief JA. Multiple uses of viable cutaneous homografts in the burned patient. *Surgery* 1966; **59**(3): 368-72.
84. Hussmann J, Russell RC, Kucan JO, Hebebrand D, Bradley T, Steinau HU. Use of glycerolized human allografts as temporary (and permanent) cover in adults and children. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 1994; **20 Suppl 1**: S61-5; discussion S5-6.
85. Kirwan L. Management of difficult wounds with Biobrane. *Connecticut medicine* 1995; **59**(9): 523-9.
86. Mackie D. Postal survey on the use of glycerol-preserved allografts in clinical practice. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2002; **28 Suppl 1**: S40-4.
87. Khrupkin VI, Ivashkin AN, Pisarenko LV, et al. [Application of viable cryopreserved alloderm transplants in the treatment of wound defects of soft tissues]. *Vestnik khirurgii imeni I I Grekova* 2002; **161**(5): 55-9.
88. Salisbury RE, Carnes RW, Enterline D. Biological dressings and evaporative water loss from burn wounds. *Annals of plastic surgery* 1980; **5**(4): 270-2.
89. Caruso DM, Schuh WH, Al-Kasspooles MF, Chen MC, Schiller WR. Cultured composite autografts as coverage for an extensive body surface area burn: case report

and review of the technology. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 1999; **25**(8): 771-9.

90. Yeh JT, Lin CH, Lin YT. Skin grafting as a salvage procedure in diabetic foot reconstruction to avoid major limb amputation. *Chang Gung medical journal* 2010; **33**(4): 389-96.

91. Milas M, Bush RL, Lin P, et al. Calciphylaxis and nonhealing wounds: the role of the vascular surgeon in a multidisciplinary treatment. *Journal of vascular surgery* 2003; **37**(3): 501-7.

92. Araujo FM, Kondo RN, Minelli L. Pyoderma gangrenosum: skin grafting and hyperbaric oxygen as adjuvants in the treatment of a deep and extensive ulcer. *Anais brasileiros de dermatologia* 2013; **88**(6 Suppl 1): 176-8.

93. Carucci JA, Kolenik SA, 3rd, Leffell DJ. Human cadaveric allograft for repair of nasal defects after extirpation of Basal cell carcinoma by Mohs micrographic surgery. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2002; **28**(4): 340-3.

94. Richters CD, Hoekstra MJ, du Pont JS, Kreis RW, Kamperdijk EW. Immunology of skin transplantation. *Clinics in dermatology* 2005; **23**(4): 338-42.

95. Benichou G, Yamada Y, Yun SH, Lin C, Fray M, Tocco G. Immune recognition and rejection of allogeneic skin grafts. *Immunotherapy* 2011; **3**(6): 757-70.

96. Gardner CR. The pharmacology of immunosuppressant drugs in skin transplant rejection in mice and other rodents. *General pharmacology* 1995; **26**(2): 245-71.

97. Pirnay JP, Vandenvelde C, Duinslaeger L, Reper P, Vanderkelen A. HIV transmission by transplantation of allograft skin: a review of the literature. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 1997; **23**(1): 1-5.

98. Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatologic therapy* 2006; **19**(6): 383-90.